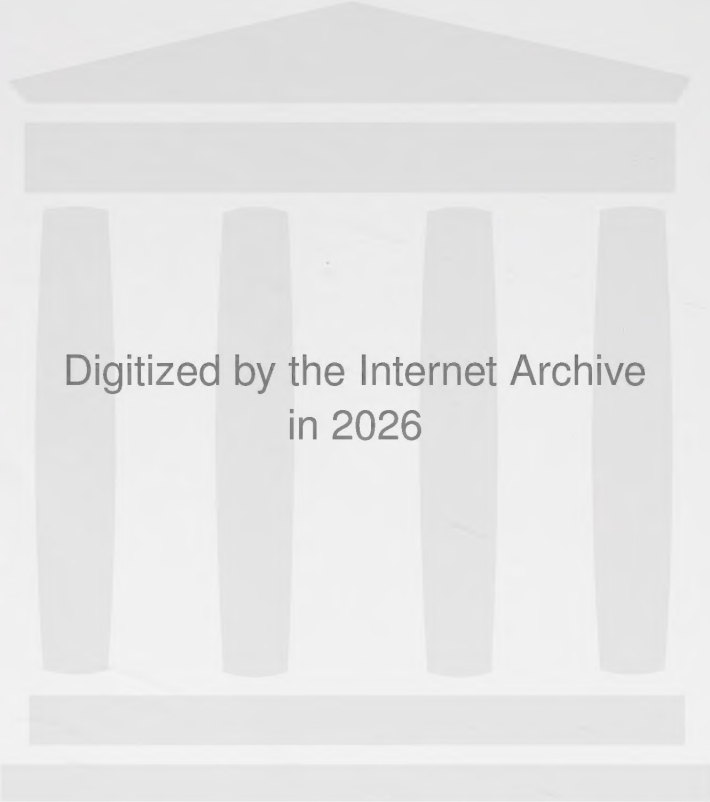


FALLDIAGNOSEN UND VERLAUFSKRITERIEN
BEIM LUPUS ERYTHEMATODES DISSEMINATUS

ELISABETH TREBLIN

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0060

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich)

FALLDIAGNOSEN UND VERLAUFSKRITERIEN
BEIM LUPUS ERYTHEMATODES DISSEMINATUS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
ELISABETH TREBLIN
aus Niesky

MAINZ 1974

Fachbereichsdekan:

Professor Dr.med. J.Fischer

Referent:

Professor Dr.med. et Dr.med.vet.
K.H. Meyer zum Büschenfelde

Korreferent:

Professor Dr.med. P.Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung:

6. März 1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	4
B. Problemstellung	8
C. Material und Krankengut	9
D. Ergebnisse	
D.I Geschlechts- und Altersverteilung	14
D.II Symptomatik	16
D.III Therapie	36
D.IV Verlauf und Prognose	43
D.V Ätiologie und Pathogenese	49
E. Diskussion	54
F. Zusammenfassung	61
Literaturverzeichnis	62

A. Einleitung

Beim Lupus erythematodes disseminatus (LED) handelt es sich um ein Krankheitsbild, das man der Gruppe der Bindegewebskrankheiten zuordnet (16).

Die fundamentalen Aussagen hierüber verdanken wir den Untersuchungen von KLEMPERER, der als erster Hämatoxilinkörperchen (HEK) und fibrinoide Degeneration in verschiedenen Organen beschrieb und den Begriff Kollagenkrankheit (2) einführte. Dieser Ausdruck wurde erst später durch die Bezeichnung "Bindegewebskrankung" substituiert, da die kollagenen Fibrillen selbst nicht in den Krankheitsprozeß einbezogen sind (57).

Auch andere Autoren fanden HEK (43) zusammen mit fibrinoider Degeneration (30,32,57), besonders in Herz, Niere, serösen Häuten und Lymphknoten. Eine fast noch größere Bedeutung besitzen die Gefäßläsionen (29), die hauptsächlich Arteriolen und Kapillaren betreffen (11), da sie für Komplikationen in folgenden Geweben verantwortlich zu sein scheinen: Niere, Gehirn, Haut, Milz, Intestinaltrakt, Gelenke (2,16,24,34,57, 60,65).

Ausdruck fibrinoider Degeneration sind glänzende, eosinophile Bezirke im Bindegewebe. Chemisch soll dieses Material aus Histon und Protein bestehen, also aus zugrunde gegangener Kernsubstanz (32). Die HEK enthalten depolymerisierte DNA, Histon und Gamma-Globulin (16). Dieses Material ist, wie Analysen ergaben, mit demjenigen identisch, das man in LE-Zellen findet (16,32). Sowohl die HEK als auch die fibrinoide Degeneration sind zwar für den Lupus erythematodes typisch, aber nicht spezifisch, da sie, wie man jetzt fand, auch bei anderen Krankheiten, z.B. rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa etc. nachgewiesen wurden (3,30).

Als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dienen die schon erwähnten LE-Zellen. Seit ihrer Entdeckung durch HARGRAVES 1948 (16) stieg die Zahl der LE-Patienten sprunghaft an (54).

Es handelt sich dabei um neutophile Granulozyten, die nach Phagozytose eines Immunkomplexes homogen erscheinen (11, 43, 57) und deren Kern randwärts verlagert ist (30). Man fand in den vergangenen Jahren, wie bereits erwähnt, LE-Zellen auch bei anderen Krankheiten wie Periarteriitis nodosa, p.c.p. etc. (3,30), ihre Anzahl war jedoch recht gering, so daß man ihnen bis heute eine große LE-Spezifität zuschreibt (3, 6, 43, 57).

Diese echten LE-Zellen sind unbedingt abzugrenzen von den Pseudo-LE-Zellen, unspezifischen Phagozyten, die bei verschiedenen Krankheiten allergischer Genese nachgewiesen wurden (57). Man unterscheidet dabei drei Arten (29,30,43):

1. A-Zellen: Segmentierte Leukozyten, mit Sekundärkern beladen
2. Tartzellen: Monozyten, mit Sekundärkern beladen
3. B-Zellen: Der schwach acidophile Einschlusskörper besitzt noch Chromatinstruktur.

Das Gammaglobulin, das bei LE-Patienten vermehrt im Serum erscheint, aber auch im Gewebe abgelagert, in LE-Zellen phagozytiert und in HEK nachgewiesen wird, bildet kein einheitliches Substrat. Mit Hilfe verschiedener serologischer Methoden konnte man eine größere Anzahl von Antikörpern (Ak) isolieren:

1. Nukleäre Ak: a) Ak gegen Desoxyribonucleoprotein, auch LE-Faktor genannt (11, 16, 31, 32, 43,44). Er gehört zu den Gamma_G-Globulinen (57), ist hitze- und kältestabil (30). Er bindet Komplement und ist für die Bildung von LE-Zellen und HEK verantwortlich. Aufgrund seiner Placentaängigkeit kann er noch 7 Wochen nach der Geburt bei Neugeborenen nachgewiesen werden (30, 40, 43, 48, 57). Da er jedoch nur in Zellen einzudringen vermag, die durch den AgAk-Komplement-Komplex geschädigt worden sind, nicht aber gesunde Zellen angreift (57),

induziert er höchstens das LE-Zellen-Phänomen. Die Krankheit selbst kommt beim Neugeborenen nicht zum Ausbruch (40). Fehl- oder Totgeburten, wie sie bei LE-Patientinnen besonders häufig sind, lassen sich zurückführen auf eine intrauterine AgAk-Reaktion mit konsekutiver LE-Faktoraktivität (40).

- b) Ak gegen DNA sind sehr typisch für den LE acutus und eine ausgedehnte Manifestation der Krankheit (9,11,32,44,46).
- c) Ak gegen Histon sind selten und treten auch bei akuten bakteriellen Infektionen auf (11,46).
- d) Ak gegen Nukleolenmaterial (11).

Der Antiglobulin-Consumptionstest (AGCT) nach MIESCHER ermöglicht eine sehr difficile Erfassung aller nucleären Ak (3,6,41), während die Differenzierung nur durch die spezifischen Komplementbindungsreaktionen erreicht wird (17,41,57).

- 2. Ak gegen subzelluläre Elemente verschiedener Organe (32,43,46) z.B. gegen Ribosomen, Mitochondrien
- 3. Ak gegen corpusculäres Material (11,39,40,41,44,57):
Antierythro-, Antileuko-, Antithrombozytenak
- 4. Organspezifische Ak (41,57)
- 5. Ak gegen Plasmaproteine und Ak (11,19,32,41,44):
Antiprothrombin, Antikomplement, Rheumafaktoren.
Letztere sind zwar p.c.p. - spezifisch, kommen jedoch auffällig häufig auch bei LE-Patienten vor (57).

Es gilt heute praktisch als erwiesen, daß eine Reaktion des AK mit dem analogen Ag allein keine Schädigung verursacht. Erst die Bindung von Komplement führt zu einer Gefäß- und Organläsion (57). Beweisend dafür ist ein starkes Absinken des Serumkomplementspiegels in akuten Phasen (11,19), was kaum allein durch antikomplementäre AK erklärt werden kann. Das dabei frei werdende Kernmaterial wird für den LE-Faktor zugunsten, gefolgt von den schon erwähnten Charakteristika. Nicht phagozytierte Kerne bleiben im Gewebe als LE-bodies erhalten (57).

Die Identifizierung der verschiedenen, gegen körpereigenes Material gerichteten AK und der Pathomechanismus, der für die Läsionen verantwortlich ist, rechtfertigen es, den LE heute als gesicherte Autoimmunerkrankung zu bezeichnen. Dies wurde von mehreren Autoren bestätigt (6,40).

Ätiologische Zusammenhänge sind noch weitgehend unbekannt. Diskutiert werden verschiedene Theorien. Die beiden wichtigsten sind:

1. Forbidden-Clones-Theorie
2. Virusinfektionstheorie

Das weite Feld, das die Manifestationen des LE einnehmen, machen eine gewisse Einteilung notwendig. Man unterscheidet:

1. LE cutaneum
2. LE disseminatus oder besser systemischer LE (S.).

B. Problemstellung

Der LE gab in den letzten Jahren, nicht zuletzt bedingt durch ein Ansteigen der diagnostizierten Fälle, immer wieder Anlaß zu neuen Untersuchungen, Spekulationen und Diskussionen.

Verbesserte diagnostische Möglichkeiten, besonders die Einführung des sehr sensiblen AGCT und Fluoreszenztests (41, 53, 54), sowie der spezifischen Komplementbindungsreaktionen (KBR), erfaßten auch Fälle, die bisher wegen ihrer uncharakteristischen klinischen Symptomatik nicht zu diesem Krankheitsbild gerechnet wurden. Dazu gehören auch Fälle mit Assoziationen anderer Erkrankungen wie p.c.p., Myasthenia gravis (41, 48, 57, 60, 65), Periarteriitis nodosa und Sklerodermie (30, 48, 65). Auf diese Weise weitete sich das Spektrum des LED erheblich.

Im Rahmen dieser Arbeit soll versucht werden, unter Berücksichtigung der neuen Erkenntnisse aus der Literatur und den Beobachtungen der II. Med. Universitätsklinik Mainz, einen Überblick über das Krankheitsbild des LED zu geben. Dabei sollen anhand einer Patientenstudie folgende Gesichtspunkte besonders berücksichtigt werden:

1. Typischer Verlauf des LED
2. Potentielle, atypische Verläufe beim LED
3. Mögliche ätiologische Zusammenhänge
4. Therapeutische bzw. prophylaktische Maßnahmen

C. Material und Krankengut

Unsere Untersuchungen stützen sich auf ein Krankengut von 45 Patienten. Davon stammen 30 = 67 % aus der II. Med., 2 = 4,5 % aus der I. Med. Universitätsklinik, 1 = 2 % aus der Kinderklinik und 5 = 11 % aus der Hautklinik Mainz. Den Rest, nämlich 7 Patienten = 15,5 % entnahmen wir dem Krankengut der Rheumaklinik Bad Kreuznach.

Die Auswahl der Fälle erfolgte nach sorgfältiger Analyse der Krankengeschichten von 54 Patienten, die von 1964 bis Anfang 1972 unter der Diagnose LED liefen. Als Selektionskriterien galten hierbei:

1. Laborbefunde: a) LE-Zellen
b) LE-Latex, AGCT bzw. Fluoreszenztest
c) Erythro-, Leuko-, Thrombozyten
d) Urinbefund
e) BSG
f) AST, Rheumafaktor oder andere Antigam-
maglobulinfaktoren, CRP
g) Erythro-, Leuko-, Thrombozytenak
2. Viscerale Manifestationen
3. Gelenkmanifestationen (Schmerzen, Schwellung, Rötung, Be-
weglichkeit, Deformierung)

Die Punkte 1a - 1c können als Hauptkriterien, die übrigen (1d - 3) als Nebenkriterien zusammengefaßt werden. Um als geeignet zu gelten, mußte ein Patient neben 2 Hauptkrite-
rien mindestens ein Nebenkriterium aufweisen. 9 Patienten
erfüllten nicht diese Bedingungen.

Wie bereits erwähnt und wie auch aus den Selektionskriterien
, besitzt das Krankheitsbild des LED eine
eigene Symptomatik. Häufig tritt das Initialsymptom nur
flüchtig auf oder es weist zumindest eine weniger deutliche
Ausprägung auf. Daher wird es leicht übersehen und erst spä-

ter, nach Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien retrospektiv aufgedeckt. So fanden wir bei 37 = 82 % der untersuchten Patienten zwischen Initialsymptom und Diagnosestellung eine zeitliche Diskrepanz von 1 Monat bis zu 59 Jahren. Diese letzte maximale Zeitspanne sowie ein Unterschied von 57,6 Jahren in einem weiteren Fall erscheinen recht auffällig, müssen jedoch nach genauer Prüfung als sehr wahrscheinlich betrachtet werden. Offensichtlich handelt es sich aber um Einzelfälle.

Abb. 1 gibt einen Überblick über die initiale Symptomatik unserer Patienten. Es fällt auf, daß Gelenkbeschwerden mit 19 Fällen an erster Stelle rangieren, während die Kombination Haut- und viscerale Manifestationen nur in 1 Fall beobachtet wurde.

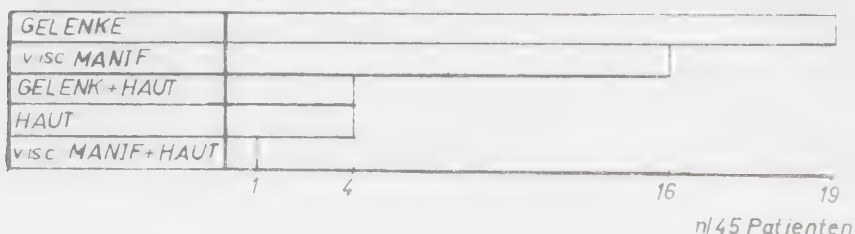


Abb. 1: Darstellung der Initialsymptomatik unserer Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit werden die Patienten entsprechend der Symptomatik, die zur Diagnosestellung führte, in 7 Gruppen gegliedert:

- Gruppe I Hautveränderungen
- Gruppe II Gelenkbeschwerden
- Gruppe III Haut- und Gelenkmanifestationen
- Gruppe IV Haut- und Visceralmanifestationen
- Gruppe V Viscerale Manifestationen
- Gruppe VI Gelenk- und viscerale Manifestationen
- Gruppe VII Haut-, Gelenk- und viscerale Manifestationen

Zuordnung der Fälle zu den einzelnen Gruppen ist

Tab.1: Hautveränderungen

Fall Nr.	Name Geschlecht	Alter bei Diagnose- stellung	Initial- symptom	Beobachtungs- dauer (Jahre)	Bemer- kung
1	R.v.T. ♀	44	43	5,2	
2	B.H. ♀	11,0	11,0	2,1	

Tab.2: Gelenkbeschwerden

Fall Nr.	Name Geschlecht	Alter bei Diagnose- stellung	Initial- symptom	Beobachtungs- dauer (Jahre)	Bemer- kung
3	E.S. ♀	65	6	2,5	†
4	F.B. ♀	42	42	14,1	
5	E.C. ♂	27,3	27,2	6,0	
6	W.D. ♀	17,2	15,9	6,0	

Tab.3: Haut- und Gelenkmanifestationen

Fall Nr.	Name Geschlecht	Alter bei Diagnose- stellung	Initial- symptom	Beobachtungs- dauer (Jahre)	Bemer- kung
7	K.H.S. ♂	13,1	13,1	5,0	†

Tab.4: Haut- und Visceralmanifestationen

Fall Nr.	Name Geschlecht	Alter bei Diagnose- stellung	Alter bei Initial- symptom	Beobachtungs- dauer (Jahre)	Bemer- kung
8	F.S. ♀	46,8	24	4,4	
9	H.H. ♀	33,1	16	4,4	
10	B.H. ♀	14,10	14,6	4,5	
11	M.W. ♀	17,1	16	1,1	
12	A.G. ♀	19,0	17	10,8	

Tab.5: Viscerale Manifestationen

Fall Nr.	Name Geschlecht	Alter bei Diagnose- stellung	Alter bei Initial- symptom	Beobachtungs- dauer (Jahre)	Bemer- kung
13	E.S. ♀	45,11	45,11	2,0	†
14	L.S. ♀	58,6	58,0	0,11	
15	H.C. ♀	28,0	28,0	6,4	
16	I.G. ♀	29,6	27	11,8	
17	H.H. ♀	61,10	61,10	6,11	
18	K.R. ♀	58,7	56	4,4	
19	I.L. ♀	57,1	56,5	1,7	
20	R.H. ♂	57,5	57,5	5,0	
21	B.R. ♀	11	19	1,0	

Tab.6: Gelenk- und viscerale Manifestationen

Fall Nr.	Name Geschlecht	Alter bei Diagnose- stellung	Initial- symptom	Beobachtungs- dauer (Jahre)	Bemer- kung
22	H.M. ♀	20,0	16	1,5	†
23	M.D. ♀	22,10	21	9,3	
24	L.B. ♀	45,9	21	10,5	
25	M.K. ♀	60,4	59	-	
26	U.O. ♀	51,6	25	6,11	
27	T.G. ♂	37,5	36	3,9	
28	U.G. ♀	26,0	14	4,4	
29	A.K. ♀	33,0	27,6	7,10	
30	G.H. ♀	44,3	40	3,3	
31	L.K. ♀	39,11	35,6	5,7	
32	M.L. ♂	27,7	16	2,2	
33	C.S. ♀	24,6	22,2	4,7	
34	M.B. ♀	51,2	20	2,3	

Tab.7: Haut-, Gelenk- und viscerale Manifestationen

Fall Nr.	Name Geschlecht	Alter bei Diagnose- stellung	Initial- symptom	Beobachtungs- dauer (Jahre)	Bemer- kung
35	I.W. ♀	12,8	12,2	4,1	†
36	M.G. ♀	38,13	15	4,5	
37	M.L. ♀	53,3	26	3,11	
38	E.H. ♀	64,6	7	5,7	
39	M.L. ♀	32,1	31	1,2	
40	H.W. ♂	66,1	31	9,10	†
41	C.F. ♀	17	14	5,8	
42	A.R. ♀	34,7	31	1,10	
43	L.S. ♀	35,1	34,10	3,0	
44	M.W. ♂	34,0	20	6,11	
45	W.L. ♂	32,10	14	4,10	

D. Ergebnisse

D. I Geschlechts- und Altersverteilung

Der Lupus erythematosus disseminatus ist eine Krankheit, die vorwiegend Frauen betrifft. Diese Feststellung machten auch andere Autoren (11,43). Von unserem Krankengut entfallen 37 Fälle auf das weibliche und nur 8 Fälle auf das männliche Geschlecht.

Für die Frauen wird als altersmäßige Verteilung ein Zeitraum zwischen dem 10. und 50. Lebensjahr angegeben, mit einem Maximum zwischen dem 2. und 4. Dezennium (11,40,43).

Im Rahmen unserer Untersuchungen fanden wir ähnliche Altersverteilungen, müssen aber den Zeitraum etwas weiter fassen. Wir können als zeitliche Begrenzung das 10. bzw. das 66. Lebensjahr angeben. Auch der Gipfel hat sich gering verschoben und liegt bei uns zwischen dem 3. und 4. Dezennium.

Für die Männer ermittelten wir eine Spannbreite von 11 - 50 Jahren, mit einem Maximum zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr, das sich in der Kurve als Plateau darstellt.

Ein Vergleich des Alters bei Diagnosestellung und beim Auftreten von Initialsymptomen ergibt eindeutig, daß das Maximum der letztgenannten Gruppe bereits auf das 1. und 2. Lebensjahrzehnt entfällt. Dabei ist kein Unterschied zwischen Frauen und Männern festzustellen.

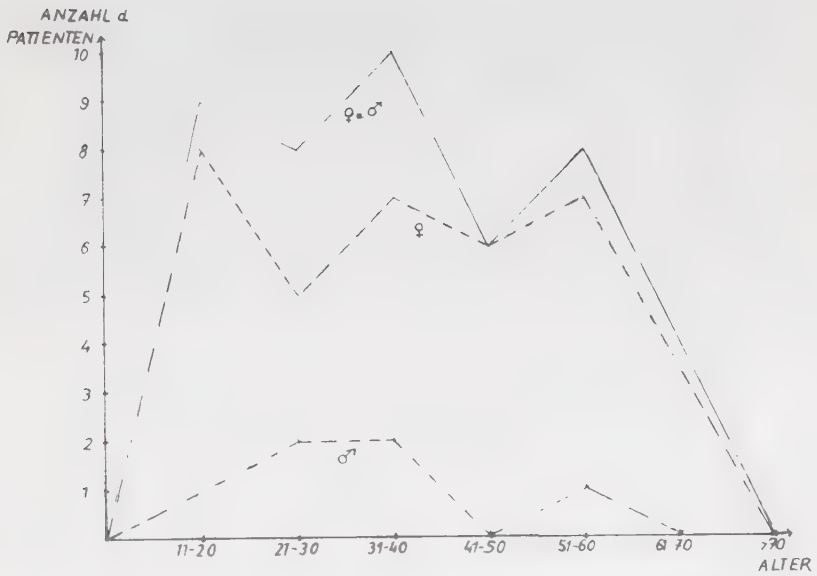


Abb.2: Altersverteilung von Frauen, Männern und des gesamten Patientenguts.

D. II Symptomatik

1. Allgemeinsymptome: Unspezifische, für viele Krankheiten typische Symptome zeigen sich auch bei LED-Patienten in mehr oder minder ausgeprägter Form.

- a) Fieber (16,19,57): Die Temperaturen lagen während der Exacerbationsphasen im subfebrilen Bereich, in Einzelfällen, besonders bei den Pat. Nr. 25,29,30,34, im Normbereich. Nur bei schwereren Komplikationen, wie sie aus viralen oder bakteriellen Infektionen resultieren, trat intermittierend Schüttelfrost auf und es wurden teilweise Temperaturen von $40,5^{\circ}\text{C}$ erreicht.
- b) Abgeschlagenheit, Müdigkeit (57), sowie Abnahme der Leistungsfähigkeit wurden von nahezu allen Patienten beklagt.
- c) Die Schlafstörungen (57) bei 6 = 13 % unserer Patienten waren temporärer Natur.
- d) Kopfschmerzen (54,57) wurden von 21 = 47 % der Patienten angegeben.
- e) Schwindelanfälle traten bei 20 = 44 % unserer Patienten auf.
- f) Erbrechen und Übelkeit (38) kamen nur in 10 Fällen (= 22 %) vor. Es handelt sich dabei vorwiegend um Patienten mit Magenbeschwerden oder renaler Manifestation des LED. Für letztere mag die Retention harnpflichtiger Substanzen verantwortlich gemacht werden. Nur 2 Fälle können auf eine Resochintherapie zurückgeführt werden.
- g) Gewichtsveränderungen wurden von 7 Patienten (= 16 %) beobachtet. Sie sind wohl fast immer im Sinne von Nebenwirkungen der Steroidtherapie zu deuten.
- h) Haarausfall (54,57) wurde bei 6 Patienten (= 13 %) be-

obachtet.

2. Blutlaborwerte:

- a) Eiweiß: Bei 27 = 60% der Patienten war das Gesamteiweiß auffälligerweise vermindert oder reichte zumindest an die untere Normgrenze heran. Die Dysproteinämie (11,57) ist LED charakteristisch und dient daher als wichtiges Hilfsmittel zur Diagnosestellung. Im einzelnen handelt es sich um folgende Konstellationsänderungen:

EW-VERÄNDERUNGEN	GeEW	ALBUMINE	GLOBULINE			
			α_1	α_2	β	γ
↑	—	—	21/45	25/45	14/45	36/45
↓	13/45	31/45	—	—	7/45	2/45

Abb.3: Häufigkeit pathologischer Serumproteinbefunde bei 45 Patienten.

- aa) Verminderung der Albumine (6,19,30,57): Sie ist zurückzuführen auf eine eingeschränkte Syntheseleistung der Leber und/oder auf eine gesteigerte renale Permeabilität der glomerulären Kapillaren, die eine pathologische Proteinausscheidung bedingt (57).
- ab) Die α_1 -Globulin-Erhöhung weist eindeutig auf einen entzündlichen Prozeß hin (12).
- ac) α_2 -Globulin-Erhöhung (6,11,30,57): Causal sollte hier eine Erhöhung des G_c -Globulins, einer gruppenspezifischen Komponente, in Betracht gezogen werden (12), da in den meisten Fällen eindeu-

tig ein entzündlicher Prozeß nachweisbar war. Eine Erhöhung des Haptoglobins, wie von einigen Autoren vermutet wird (57), erscheint in einigen Fällen insofern als weniger wahrscheinlich, weil passage-re hämolytische Reaktionen eine Verminderung erwarten lassen.

ad) Verminderung der Beta-Globuline (12,19): Sie wird vermutlich hervorgerufen durch den Verbrauch von Komplement (12). Die besonders starke Verminderung der Beta-Globuline in akuten Phasen, also in Phasen maximal reaktiver Prozesse (19), darf hierfür als beweisend angesehen werden. Die bei 14 = 31% unserer Fälle beobachtete Erhöhung der Beta-Globuline kann auf eine passagere Gamma-M- Vermehrung zurückgeführt werden.

ae) Erhöhung der Gamma-Globuline (6,11,17,23,30,57): Sie kann mit der Aktivierung des Immunsystems im Verlauf autoimmunologischer Reaktionen erklärt werden. Eine kontinuierliche Abnahme der Gamma-Globuline bei den Pat.Nr. 5 und 11 ist vermutlich therapiebedingt.

Folgende Beobachtungen erscheinen in diesem Zusammenhang erwähnenswert. Bei den Patienten Nr.1 und 2 war das Gamma-Globulin nie pathologisch verändert, der AGCT und der LE-Zellen-Test fielen aber positiv aus, so daß hinsichtlich der Kriterien zu den übrigen Gruppen kein Unterschied bestand. Solche Verläufe sogar mit Hypogammaglobulinämie sind bekannt.

• BSG(6,16,19,36,38,49,57): Die Dysproteinämie führte bei 33 = 73 % der Fälle zu einer Erhöhung der BSG, die besonders bei schwerer Hypoalbuminämie (unter 40 %) Werte von über 100 mm (nach Westergren) in der ersten Stunde erreichte.

Erythrozyten: 31 = 69 % unserer Patienten entwickelten im Laufe ihrer Krankheit eine Anämie (6,14,17,22,23, 26,30,46,57,65), die teilweise durch therapeutische

Maßnahmen binnen kurzer Zeit beherrscht werden konnte. Die Art der Anämie konnte nicht immer eindeutig ermittelt werden. Aufgrund der Befunde lassen sich vier Anämieformen abgrenzen:

- ca) Normochrome Anämien als Begleitphänomen renaler Insuffizienz (57) spielen wohl bei 10 Patienten (= 22%) eine Rolle. Als Mechanismus wird eine direkte toxische Wirkung diskutiert, sowie eine insuffiziente Erythropoetinausschüttung, die zur Erythrozytenbildung unbedingt erforderlich ist.
 - cb) Hypochrome Anämien vom Eisenmangeltyp (65), die für chronische Erkrankungen typisch sind, fand man in 20 Fällen (= 44 %).
 - cc) Hämolytische, durch Autoak vom Typ der Wärmeagglutinine bedingte Anämien, deren Nachweis mit dem Coombs-test gelingt (10,14,17,21,22,23,26,30,46,65), traten bei 5 Patienten (= 11 %) auf.
 - cd) Eine hämolytische, durch Autoak vom Typ der Kälteagglutinine bedingte Anämie (19) konnte von uns nur bei Pat.Nr.11 gesichert werden.
- d) Leukozyten: Tab.8 gibt einen Überblick über das weiße Blutbild in unserem Krankengut.

Gr.	n	Leukozytose	Leukopenie	normales Diff.Bb.	Leukozytose	Leukopenie	normales Diff.Bb.	Leukozytose
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	1

Patienten

Der Beurteilung der einzelnen Leukozytenwerte liegen folgende Normalwerte zugrunde:

Leukozyten	5000-9000
Lymphozyten	1000-4500
Segmentkernige Granulozyten	2000-6800

Sehr charakteristisch für den LED war die Leukopenie (14,19,30,54,65) bei 32 Patienten (= 71%). Wie unsere Untersuchungen ergaben, konnte sie jedoch nur bei Pat.Nr.26 eindeutig auf eine Autoak-Wirkung (11,41) zurückgeführt werden.

Darüber hinaus entwickelten 23 Patienten (= 51 %) im Verlauf eine Leukozytose (14), die wohl als Ausdruck eines passageren sekundär-infektiösen Prozesses gewertet werden muß. Bei 27 Patienten (=60 %) fanden wir eine absolute Lymphopenie (11,30,57), die in 20 Fällen (= 44 %) mit einer Leukopenie assoziierte und in 5 Fällen (= 11%) sogar mit einer Leukozytose einherging.

- e) Thrombozyten: Eine Thrombopenie (6,11,26,29,30,41,54,57, 65) sahen wir nur bei drei Patienten. Sie kommt insgesamt relativ selten vor, wenngleich eine thrombozytopenische Purpura als Vorkrankheit des LED möglich ist (14,23,30,41). Sie beruht auf einem Autoag-Ak-Mechanismus (11,26,41,54,57). Der Nachweis der Ak gelang in 2 Fällen (Pat.Nr.6, 26).

- f) LE-Zellen (3,16,31,40,41,43,53,54,57) konnten bei allen Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

- g) Antinucleäre Faktoren:

ga) Der AGCT (41,53,54) zeigte bei 29 von 38 Patienten (= 76%) ein positives Ergebnis.

gb) Der Nachweis des LE-Faktors mit dem Latextest (11,16,30,31,32,43,44,54) gelang bei 23 von 38 Patienten (61 %).

- h) Rheumafaktoren (11,31,41,54,57,65): Sie wurden bei 15 von 41 Patienten (= 37%), die regelmässig im Verlauf beobachtet wurden, gefunden.

- i) CRP (66), als Ausdruck eines entzündlichen Prozesses, konnte bei 14 von 35 Patienten (= 40%) nachgewiesen werden.

k) AST: 10 von 40 Patienten (= 25 %) hatten, gemessen am AST, temporär Streptokokkeninfekte.

l) Falsch positive Wassermannreaktionen (16,19,30,33,54, 57,65) mit Pallida-Ag erhielten wir in 3 von 28 Fällen (= 11%), die Meinicke-Reaktion war nur bei Pat. Nr.11 positiv.

m) Andere Organak (20,27,31,44): Schilddrüsenak wurden im Serum von 2 Patienten (Nr.19,41) nachgewiesen. Ak gegen Herz-, Leber- und Nierenag fand man bei Pat.Nr.5 mit einer schweren renalen Komplikation.

3. Urinbefunde: Am auffälligsten war die Albuminurie (19,54), die 39 = 87 % unserer Patienten im Laufe ihrer Krankheit, teilweise temporär, meist jedoch konstant, entwickelten.

Daneben hatten 40 Patienten (= 89%) einen pathologischen Sedimentbefund mit Nachweis von Epithelien, Leukozyten und Bakterien und / oder Erythrozyten (57). Weitere Einzelheiten werden bei den Nierenkomplikationen besprochen.

4. Organmanifestationen: Die Aussagen über das Ausmaß einer visceralen Manifestation des LED und über die Art der histologischen Veränderungen sind in vivo nur beschränkt möglich, da man sich nur auf Probeexzisionen, Urin- und Blutlaborwerte, sowie Röntgenbefunde, EKG und EEG stützen kann. Durch die Obduktion bei 6 Patienten konnten genauere Einblicke gewonnen werden.

a) Lunge, Bronchien, Trachea: 33 = 73 % unserer Patienten zeigten eine Beteiligung dieser Organe. Dabei konnten wir verschiedene Arten der Manifestation beobachten. Tab.Nr. 9 gibt einen zahlenmäßigen Überblick über das Auftreten der einzelnen Varianten in unserem Krankengut.

Art der Erkrankung	Initial aufgetreten	Im Verlauf aufgetreten	Sektions- befund
Lunge:			
Pneumonien	4/45	13/45	2/6
Atelektasen	-	9/45	1/6
Lungenfibrose	-	-	2/6
Emphysem	-	3/45	-
Embolie	-	-	1/6
hämorrhag. Infarkt	-	-	1/6
Lungenödem	-	-	4/6
Intimahyalinose der Aa.	-	-	2/6
Lymphangitis fibrosa	-	-	1/6
subpleurale Blutungen	-	-	2/6
Bronchitis	1/45	5/45	3/6
Tracheitis	-	3/45	3/6

Tab. Nr. 9: Art und Häufigkeit von LE-Komplikationen in Lunge, Trachea und Bronchien.

An der Spitze der Befunde liegen mit 18 Fällen (=55 %) interstitielle Pneumonien (57), Broncho- und Infarktpneumonien. Auffälligerweise sind fast ausschließlich die Unterfelder betroffen.

Inwieweit diese Pneumonien primär dem Grundmorbus zuzurechnen sind oder inwieweit sie Sekundärerkrankungen darstellen, ist nicht immer eindeutig zu klären. Im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie muß jedoch, besonders bei höheren Fieberexkursionen, an eine infektiöse Genese (57) gedacht und eine antibiotische Behandlung durchgeführt werden. Trotzdem kann man annehmen, daß der größte Teil, vor allem die interstitiellen Pneumonien direkte LE-Manifestationen sind. Dies gilt vor allem für die Fälle, die unter antibiotischer Therapie keine Besserung zeigten.

In die Kategorie der entzündlichen Prozesse gehören auch Bronchitiden und Tracheitiden bei 7 = 21 % der Patienten. Auch hier konnte die Ursache nicht immer eindeutig ermittelt werden. Sie können sowohl direkt auf den LE, als auch auf Infektionen zurückgeführt werden.

Als Residuen abgelaufener oder chron. entzündlicher Prozesse, namentlich der interstitiellen Pneumonien, sind sowohl die Atelektasen (2,57) bei 13 Patienten (= 39%) aufzufassen, als auch die seltene Lungenfibrose (54), wie wir sie in den Fällen Nr. 13 und 42 bestätigen konnten.

Belastungs- evtl. sogar eine Ruhedyspnoe und eine mehr oder minder ausgeprägte Cyanose (57) waren oftmals erste klinische Hinweise für eine pulmonale Insuffizienz, Uhrglasnägel, wie wir sie bei Pat. Nr. 13 sahen, sind relativ selten und treten erst in fortgeschritteneren Stadien auf.

3 Fälle (Nr. 14,39,40) wiesen ein Emphysem auf.

Durch die Obduktion unserer verstorbenen Patienten konnten wir unsere Befunde ergänzen und zum Teil auch bestätigen. So fanden wir post mortem Erkrankungen des thrombotischen Kreises wie Embolien (65), hämorrhagische Infarkte und eine Infarktpneumonie, also Komplikationen erhöhter Gerinnungsfähigkeit. Die subpleuralen Blutungen in 2 Fällen weisen hingegen auf direkte Gefäßprozesse hin.

Neben einer Lymphangitis fibrosa erbrachte die Obduktion außerdem eine Intimahyalinose der Lungenarterien, die wohl im Sinne einer chronischen pulmonalen Hypertonie zu deuten ist und auf einer Linksherzinsuffizienz basierte.

4 der verstorbenen Patienten erlagen einem akuten Linksherzversagen, erkennbar am Lungenödem und an der Blutfülle der parenchymatösen Organe.

.) Pleura (14,16,17,24,54,57,64,65): Pleuritische Prozesse, zum Teil mit Ergußbildung, traten bei 15 Patienten (= 33%) auf. Als Residuen blieben röntgenologisch nachweisbare Adhärenzen erhalten, die oft mit Zwerchfellhochstand verbunden waren (57).

c) Herz (2): Von unseren Patienten entwickelten 40 = (99 %) eine cardiale Beteiligung. In Tab. 10 sind die klinischen, elektrocardiographischen und Sektionsbefunde zusammengefaßt.

Tab.10: Klinische, EKG- und Sektionsbefunde in unserem Krankengut

<u>Klinisch:</u>		<u>EKG-Veränderungen:</u>	
Pancarditis	1/45	Linkstyp	15/45
Pericarditis	5/45	Steiltyp	2/45
Myocarditis	4/45	Rechtstyp	1/45
Endocarditis	1/45	Erregungsleitungsstörung	12/45
Angina pectoris	8/45	AV-Block	2/45
		Erregungsrückbildungs- störung	18/45
<u>Sektionsbefunde:</u>		Tachycardie	11/45
Pericarditis	1/6	ventr. Extrasystolie	2/45
Myocardfibrose	1/6	Infarkt	2/45
Myocardinfarkt	1/6		
Endocarditis	1/6		
Endocardfibrose	1/6		
Herzdilatation	3/6		
Hypertrophie	7/6		

Am häufigsten diagnostizierten wir mit Hilfe des EKG Erregungsstörungen (54,57). Es handelte sich dabei in 28 Fällen um Erregungsrückbildungsstörungen und in 12 Fällen um Erregungsleitungsstörungen, die den Vorhof, aber auch die AV-Überleitung betrafen. 2 Fälle entwickelten einen totalen AV-Block, von denen der Patient Nr.7 verstarb, während Pat. Nr. 12 seit 3 Jahren mit einem Schrittmacher lebt.

Auch andere Autoren wiesen auf diese Symptomatik hin, machten jedoch die Herzglykoside für die Störungen verantwortlich (51). Anhand unserer Beobachtungen können wir diese Hypothese nur bedingt bestätigen, denn nur 5 von den 28 Patienten und 4 von den 12 Patienten standen unter der Digitalistherapie. Man darf daher annehmen, daß diese Störungen in den meisten Fällen Folgen von Entzündungen bei vaskulären Prozessen sind. Eine Myocarditis (57) im akuten Stadium wurde allerdings nur bei 4 Patienten erfaßt.

Neben den entzündlichen Faktoren spielen vereinzelt auch ischämische Prozesse eine Rolle (57). In 3 Fällen (Pat. Nr. 12,13,40) wurde ein Infarkt durch das EKG bzw. durch Obduktion erfaßt. Eine stärker ausgeprägte Angina pectoris hatten 8 Fälle.

Hypertonie und Veränderungen der Myocardstruktur erklären die Ausbildung eines Links- oder Steiltyps bei 21 = 53 % der Patienten. Ein rechtstypisches EKG mit P-pulmonale hatten die Pat. Nr. 13 und 42 mit Lungenfibrose.

Eine bei 34 % unserer Patienten beobachtete Tachykardie läßt an eine cardiale Vasculitis denken, wie sie gleichermaßen bei der malignen Verlaufsform einer c.p. beobachtet wird.

Die von Libman-Sachs entdeckte Thrombenendocarditis verrucosa (16,24,43,57,60) sahen wir bei Pat. Nr. 7. Sie tritt meist nur noch solitär auf.

Als seltene Komplikation gilt auch die Endocardfibrose, die wir bei Pat. Nr. 42 im Rahmen der Obduktion fanden.

Häufiger hingegen, nämlich bei 5 Patienten (= 13 %), erschien die LE-Pericarditis (14,16,17,23,24,57), die in schweren Fällen (Pat. Nr. 7 und 35) mit Ergußbildung einherging. Beide Patienten verstarben.

Als besonders schwere Verlaufsform ist eine Pancarditis zu bewerten, wie sie sich in Fall Nr. 31 manifestierte, jedoch beherrscht werden konnte.

-) Allgemeines Gefäßsystem: 12 Patienten (= 27 %) zeigten eine Symptomatik der größeren Gefäße.

Einige Autoren machten auf die typischen, spontan auftretenden Thrombophlebitiden aufmerksam (48), die wir in 4 Fällen beobachteten. In 3 unserer Fälle (Pat. Nr. 28,42,43) trat eine Assoziation zwischen LED und dem

Raynaud-Syndrom (3,45,54,65) auf.

Zu erwähnen wären noch 2 vasale Konsequenzen, die sich aus Organmanifestationen des LED ergaben, nämlich eine Hyalinose, sowie eine Ektasie der Lungenarterien bei Pat. Nr. 13 und 42. Weitere Befunde werden bei den einzelnen Organen aufgeführt.

- e) Niere: Vasculäre Läsionen bilden die Grundlage für die renalen Veränderungen des LED (16,47). Bei 39 unserer Patienten (= 87 %) entwickelte sich im Laufe ihrer Krankheit eine renale Manifestation, die in wenigen Fällen temporär bestand.

Eine Beurteilung des Ausmaßes und der Pathohistologie war oft recht schwierig, da wir uns nur auf Urinbefunde, Clearancewerte und Konzentrationsänderungen der harnpflichtigen Substanzen im Blut, evtl. auch auf RR-Werte stützen konnten. Im Rahmen der Obduktion 6 Verstorbener und der Biopsie bei den Pat. Nr. 11 und 21 erhielten wir einen genaueren Überblick und konnten Beobachtungen anderer Autoren bestätigen. In Abb. 4 werden unsere Befunde zusammengefaßt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß 9 Patienten im Krankheitsverlauf an verschiedenen renalen Komplikationen litten.

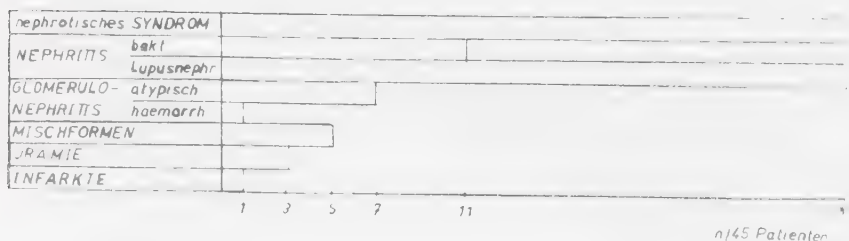


Abb. 4: Zusammenfassung der renalen Befunde unserer Patienten

An der Spitze der Befunde stehen bei 35 Patienten (= 90 %) Nephritiden unterschiedlicher Genese. In den meisten Fällen können sie direkt auf den LED zurückgeführt werden. Nur bei 11 Patienten (= 31 %) wurden reine bakterielle Infektionen als Ursache nachgewiesen.

Strukturelle Veränderungen, die vom Interstitium ausgehen, führen zu einer Reduktion des tubulären Transportmaximums für Proteine und erklären die meist leichte Proteinurie bei 31 = 89 % dieser Patienten.

Ein chronischer, evtl. schubweise verlaufender Prozeß, wie wir ihn bei Pat.Nr.35 sahen, geht kontinuierlich in eine Urämie über.

Die andere für den LED spezifische Form ist die atypische Glomerulonephritis (2,24,47), die wir in 7 Fällen = 18 % diagnostizierten und auch per obductionem, sowie durch eine Biopsie nachweisen konnten. Makroskopisch zeigten sich punktförmige Blutungen in der Rinde. Mikroskopisch erkannte man die typischen Drahtschlingen (= wireloops) (16,42,54). Diese verdickten glomerulären Schlingen entstehen durch Ablagerung von fibrinoidem Material an der Basalmembran (57) und durch proliferative Prozesse (17).

Aufgrund der Proteinurie und des normalen RR bei 26 Patienten darf man annehmen, daß Verläufe mit nephrotischem Syndrom (42,54) überwogen. Zwei besonders klassische Fälle sind die Pat.Nr. 11 und 22.

Ansonsten fanden wir als LED-untypische Nierenerkrankungen eine hämorrhagische Glomerulonephritis bei Fall Nr. 7 und Mischformen bei 5 Patienten. Dabei wurde in beiden Gruppen jeweils 1 Fall mit nephrotischem Syndrom beobachtet.

Gefäßprozesse in Form von Rindeninfarkten sahen wir bei der Obduktion von Pat.Nr. 7. Sie spielen nur eine untergeordnete Rolle.

- f) Harnblase: Blutungen in die Blasenschleimhaut wurden bei 2 der verstorbenen Patienten festgestellt.
- g) Hoden: Als seltene LE-Manifestation wurde bei der Obduktion des Patienten Nr. 7 eine chronische Hodenentzündung gefunden.
- h) Milz: Bei 16 = 40 % unserer Patienten lag eine Splenomegalie (40, 51) vor. Der histologische Befund ergibt nach der Beschreibung einiger Autoren (16, 43, 57, 65) eine zwiebelschalenähnliche Verdickung des Kollagens um die Arteriolen, teilweise auch fibrinoide Nekrosen und HEK. Wie Dubois (17) sahen wir diese Veränderungen nicht an unserem Krankengut. Vasale Prozesse waren bei uns nur in Form einer Adventitiafibrosierung der kleinen Arterien nachweisbar. In einem anderen Fall (Pat. Nr. 35) fand man eine chronische Splenitis, bei 3 Patienten einen Infarkt.
- i) Leber: Komplikationen von seiten der Leber konnten wir bei 30 = 34 % unserer Patienten verzeichnen. Die Hepatomegalie (21, 54, 57), teilweise mit gleichzeitiger Splenomegalie, erklärt sich durch eine gesteigerte RES-Aktivität.

Durch Leberbiopsien standen uns in einigen Fällen neben Labordaten auch mikroskopische Befunde zur Verfügung. In Abb. 5 sind unsere Befunde zusammengefaßt.

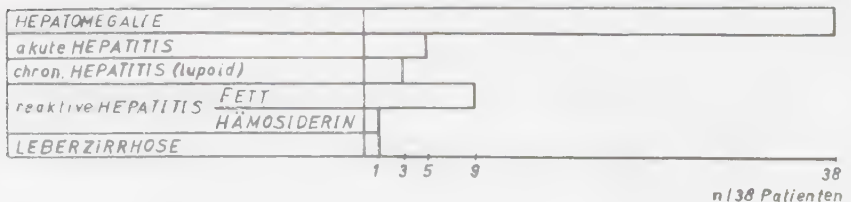


Abb. 5: Komplikationen der Leber in unserem Krankengut

Die von mehreren Autoren beschriebene typische LE-Hepatitis (3,17,28,63,65), die in neuerer Literatur als lupoide Hepatitis geführt wird, fand sich in 3 = 8 % unserer Fälle (Pat.Nr. 24,34,37). Mikroskopisch wurde sie als chronisch-aggressive Hepatitis identifiziert. Bei Pat. Nr. 34 lag bereits eine Leberzirrhose (15) vor.

Neben dieser chron.LE-Hepatitis hatten 9 Patienten eine reaktive Hepatitis bei Leberverfettung. Bei Pat. Nr.22 sahen wir außerdem noch eine Siderose.

In 5 Fällen trat eine akute Hepatitis schon Jahre vor der Diagnosestellung auf. Eine genaue Klassifizierung ist retrospektiv nicht mehr möglich. Es ist dennoch möglich, daß vorausgegangene Virushepatitiden für besondere organlokalisierte, nicht LED-typische Veränderungen verantwortlich sind.

- k) Lymphknoten (30,38,54,57): Sie waren nur in 20 Fällen (= 44 %) vergrößert palpabel.

Die häufigsten Lokalisationsorte waren die Leistenregion, die Axilla und das nuchal und mandibuläre Gebiet.

- l) Magen-Darm-Trakt (16,57): Die Beschwerden waren vielfältig und uncharakteristisch. Es handelt sich um Diarrhoen, Obstipationen, Dysphagien (2 Patienten), Hyperacidität (10 Patienten) mit Ulcera bei 7 Patienten, von denen 4 unter Steroidtherapie standen und um eine histaminfraktäre Anämie ohne Perniciosa-Symptomatik bei zwei Patienten.

- m) Nebennieren: Im Fall Nr. 22 ergab die Sektion eine Arteritis mit fibrinoider Mediannekrose.

5. Haut: Cutane Veränderungen des LED treten nur selten als Früh- oder Erstsymptom in Erscheinung und werden dann oft verkannt (16). 34 = 76 % unserer Patienten erlitten im Laufe ihrer Krankheit eine cutane Manifestation des LED.

Dabei konnte man mehrere Varianten beobachten, die zahlenmäßig in Abb.6 dargestellt sind.

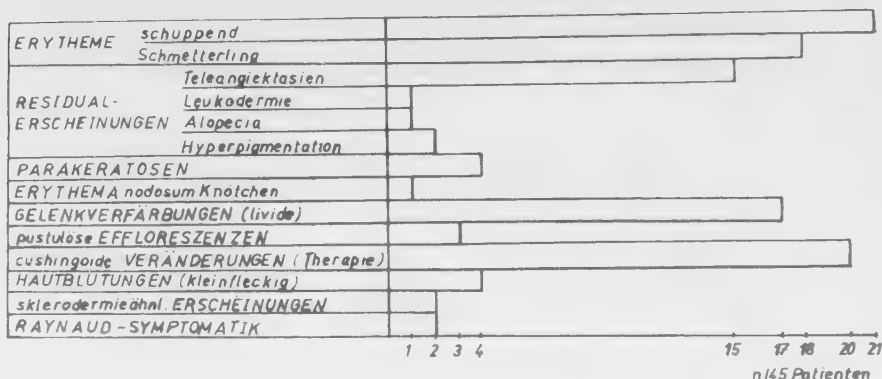


Abb.6: Zahlenmäßige Verteilung der Hautmanifestationen bei unseren Patienten.

Charakteristisch sind die Erytheme (16), insbesondere das 'butterfly-Erythem' (14,16,54,57,65), das bei 18 = 53 % der Patienten temporär beobachtet wurde. Die Teleangiektasien, Leukodermien und Hyperpigmentationen im Narbenbereich, aber auch die livide Gelenkverfärbung können als relativ LED-typisch angesehen werden. Sklerodermieähnliche Erscheinungen sind seltene Varianten (42). Auffällig genug ist die Zahl der Patienten mit Raynaud-Symptomatik, Drei Patienten zeigten Veränderungen im Sinne einer Psoriasis.

Ein Cushing-Syndrom entwickelte sich bei 20 Patienten als Therapiefolge (15,17,52,57). Das gleiche gilt auch für die pustulösen Effloreszenzen bei drei Patienten, da sowohl die Ak-Produktion, als auch die entzündliche Infiltration negativ beeinflusst werden.

- Gelenke: Arthritoide Beschwerden (17,34,54,57) traten sowohl als häufigstes Initialsymptom (16,57), als auch überhaupt als häufigste Erscheinungsform des LED auf, wie wir mit 40 Fällen (= 89 %) beweisen konnten. Es handelte sich um monoarthritische, in der Hauptsache jedoch um polyar-

thritische Formen. Abb. 7 gibt einen Überblick über die Verteilung auf die einzelnen Gelenke.

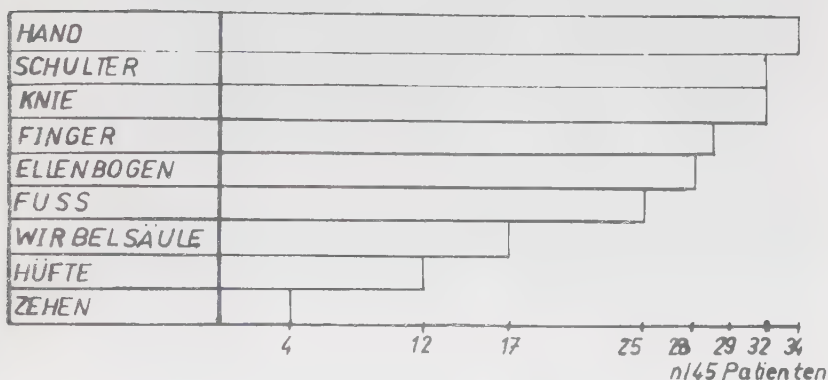


Abb.7: Lokalisation und Verteilung des LED-Arthritis in unserem Krankengut.

Die Symptomatik variierte. Neben Arthralgien (16,34,65) traten isoliert, meist jedoch komplex Schwellung, Rötung, livide Verfärbung und Erwärmung des Gelenkareals auf (16,34,57,65). Dies weist eindeutig auf einen akut entzündlichen Prozeß hin. In 3 Fällen bestand ein Erguß im Kniegelenk.

Aus unserem Krankengut wurden uns 3 Fälle mit der seltenen c.p.-Symptomatik bekannt (Pat.Nr. 27,40,42). Sie zeigten erhebliche Deformierungen der Hände mit Ulnardeviation und Subluxation. Als besonders eindrucksvoll und außergewöhnlich erwies sich die Verlaufsform von Pat. Nr. 40. Neben Veränderungen der Hände, die dem Stadium III der p.c.p. entsprachen, waren auch die Knie mit in den Prozeß einbezogen. Eine wiederholte Achillessehnenruptur bei demselben Patienten war ebenso die Folge einer LE-Manifestation an den Sehnen wie die rezidivierenden Tendovaginitiden (34) bei Pat. Nr. 24.

7. Muskulatur: Bei den Komplikationen der Muskulatur ist zu unterscheiden zwischen Weichteilrheumatismus, Muskelschmerzen und Muskelatrophien. Die Muskelschmerzen (16,45,60), klinisch als Myositis gedeutet, traten bei 9 Patienten (= 20 %) auf. Ebenso häufig waren Muskelatrophien unterschiedlicher Genese (57). Die größte Rolle spielten Inaktivitätsatrophien, als Folge von Gelenkveränderungen, der schmerzhaften Myositis oder infolge von Störungen der elektromotorischen Koppelung bei der Myasthenia gravis (57).

Therapeutisch induziert und somit nur indirekt mit dem Grundmorbus verbunden, war der Muskelschwund im Rahmen einer Steroidtherapie.

Von verschiedenen Seiten wurde auf eine Assoziation zwischen LED und Myasthenia gravis aufmerksam gemacht (41,48,57,60,65). Auch wir konnten einen solchen Fall beobachten. Er wurde 1965 ausführlich beschrieben (41).

8. Augen: Obwohl eine Beteiligung von seiten der Augen bei 14 Patienten (= 31 %) diagnostiziert wurde, konnten nur 7 Fälle primär dem LED angelastet werden. Die größte Bedeutung schienen dabei entzündliche Prozesse zu besitzen (54,57,63,65). Sie traten in 6 Fällen in Form einer Konjunktivitis und/oder Episkleritis (54) in Erscheinung.

Direkte vasale Prozesse als Ursache parapapillärer Blutungen konnten nur bei Pat. Nr. 23 ermittelt werden. Sie spielen also keine allzu große Rolle.

Alle übrigen Befunde sind als Sekundärererscheinungen des LED zu werten. Als solche gelten die durch renale Hypertonie hervorgerufenen Veränderungen der Augengefäße (57) bei 4 Patienten. Im Extremfall entwickeln sich Opticusatrophien, deren Anfangsstadium wir bei Pat. Nr. 5 nachweisen konnten. Als sekundär sind weiterhin die Maculaauflockerungen bei Pat. Nr. 9 und 28 und die Linsentrübung bei 5 Patienten aufzufassen. Beide Veränderungen sind die Folge einer Resochintherapie.

9. ZNS und peripheres Nervensystem: Die objektive Beurteilung der Art und des Ausmaßes zentral- und peripherennervöser Manifestationen des LED ist außerordentlich schwierig.

Im Rahmen unserer elektroencephalographischen Untersuchungen fanden wir in 5 Fällen vor allem niedrige Potentiale, vermehrt langsame Wellen und bilaterale Unregelmäßigkeiten. Diese Befunde lassen sich am ehesten encephalomalazischen Veränderungen auf vasaler Basis zuordnen (2). Außerdem fanden wir bei der Sektion im Fall Nr. 22 leptomeningeal und intracerebral typische Arteritiden. Damit können wir die Behauptung anderer Beschreiber stützen, daß die für den LED charakteristischen Gefäßprozesse im wesentlichen auch für cerebrale Schäden verantwortlich sind (57,60,65).

Teilparalysen und -paresen kommen nur in Einzelfällen vor (54,57,60,65). Causal scheint hierfür neben der Arteriitis (57) eine Hirnembolie verantwortlich zu sein, infolge des bereits erwähnten Zustandes erhöhter Gerinnungsfähigkeit. Als Beispiel kann man Pat. Nr.28 anführen. Bei ihr trat akut eine Halbseitenlähmung auf, die sich im Laufe der Zeit bis auf die Parese der rechten Hand kontinuierlich besserte.

Bei Pat.Nr. 26 wies das EEG ein Krampfpotential auf. Echte Konvulsionen (54,57) wurden in unserem Krankengut jedoch ebensowenig beobachtet wie Psychosen, die von einigen Autoren beschrieben wurden (54,57).

Diffuse eitrige Leptomeningitiden und Meningoencephalitiden wie sie bei der Obduktion des Pat.Nr. 7 gefunden wurden, können als Folge der Steroidtherapie auftreten (57).

Neben den zentralnervösen Komplikationen müssen peripherennervöse Manifestationen erwähnt werden. Es handelt sich dabei vorwiegend um Empfindungsstörungen in Form von Parästhesien (57), die wir bei den Pat. Nr.17,19,33 sahen, oder um Hypästhesien z.B. bei Pat. Nr. 42. Es werden also bevorzugt sensible Fasern betroffen. Causale Zusammen-

hänge sind nicht bekannt. Vielleicht spielen Neuritiden eine Rolle (48,60), wie sie bei Pat. Nr. 17 auftraten und auch nach einer längeren Resochintherapie beobachtet wurden. Sie sind vermutlich auch für das Trigeminessyndrom verantwortlich, das von Rothfield beschrieben wurde (54).

Darüber hinaus wurden mikroskopisch Demyelinisationerscheinungen perivaskulärer Nervenfasern gefunden und als mögliche Ursache in Erwägung gezogen (2).

10. Gynäkologie: Störungen im Zyklusablauf wurden zwar von anderen Autoren in größerem Umfang angegeben (54,57), traten aber nur bei 3 unserer Patientinnen (Nr.33,42,34) auf, und zwar in Form einer sekundären Amenorrhoe bzw. einer Metrorrhagie.

Häufiger sind wiederholte Fehlgeburten. Bei uns waren 5 Frauen betroffen.

Therapie	n	behandelt initial	gesamt Verlauf interaktion	seit un- behandelt m.c. Teil medikation	Therapie kontinuierlich	Nach Absetzen d. Medikation keine Exacerbation	Prozessunter- stützung kontinuierlich aktiv	Therapie nicht aktiv	Remission
1) Basistherapie									
Steroide	19/43	14/19	6/19	15/19	4/19	12/19	4/19	5/19	—
Resochin	8/45	5/8	3/8	6/8	2/8	2/8	4/8	1/8	1/8
Steroide + Resochin	28/45	17/28	10/28	7/28	10/28	8/28	4/28	6/28	2/28
Azathioprin	7/45	—	1/1	1/1	—	—	1/1	—	—
Azathioprin + Steroide	13/45	4/13	2/13	1/13	9/13	2/13	2/13	4/13	2/13
Azathioprin + Resochin	7/45	—	1/1	—	1/1	—	1/1	—	—
Azathioprin + Steroide + Resochin	4/45	—	4/4	—	4/4	—	—	4/4	—
Methotrexat	3/45	3/3	3/3	3/3	—	—	2/3	1/3	—
2) Zusatztherapie									
Antineoplastika	10/45	9/10	15/10	15/10	3/10	5/10	8/10	10/10	—

Tab. 12: Übersicht über die Therapie in unserem Krankengut

D.III Therapie

Neben der Erweiterung des diagnostischen Spektrums wurde auch die Therapie verbessert und neue Methoden erprobt. Die Therapie läßt sich in zwei Teile gliedern, einer causalen Basistherapie, die sich im Laufe der Zeit gewandelt hat, und einer symptomatischen Zusatztherapie, die für alle Therapievarianten gleich geblieben ist.

Da in unserem Krankengut verschiedene Behandlungsarten Verwendung fanden, ist ein Vergleich ihrer Wirkung möglich. Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß ein Patient während seiner Krankheit meist mit verschiedenen Methoden behandelt wurde. Die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten sind, im Hinblick auf ihre Verteilung und ihre Effektivität innerhalb unseres Krankengutes in Tab. 11 zusammengestellt.

1. Basistherapie:

- a) Am häufigsten wurden Corticosteroide (3,6,8,15,17,34,43,57,58,59,63) verwandt.

Die Steroide bringen den immunologischen Prozeß in der Regel rasch (15) unter Kontrolle. Wie man aus Tab. 11 entnehmen kann, zeigte er bei isolierter Applikation dieser Substanz in 79 % der Fälle eine rückläufige Tendenz. Eine Reduktion bzw. Absetzen des Medikamentes führte bei 63 % der Patienten zu einer schnellen Exacerbation (17).

Sowohl das Cortison als auch seine Derivate zeigten zugleich eine Reihe von Nebenwirkungen, die in Tab. 12 zusammengestellt sind.

Muskelatrophien	4/42
Steroiddiabetes	3/42
Cushing-Syndrom	20/42
Osteoporose	4/42
Ödeme	7/42
Hypokaliämie	7/42
Magenulcera	4/42
Herpes zoster	8/42

Tab. 12: Komplikationen der Steroide in unserem Krankengut. Die Zahlen beziehen sich auf eine einfache und eine Kombinations-therapie.

Die häufigste Nebenwirkung der Prednison- oder Prednisolontherapie scheint die proteinkatabole Wirkung zu sein (5). Sie führte bei 4 Patienten zu Muskelatrophien (5,57), die sich klinisch als Muskelschwächen bemerkbar machten. In 4 Fällen kam es zur Osteoporose (5). Bei 3 Patienten entwickelte sich ein Steroiddiabetes (5,52). Bei 20 Fällen trat nach einiger Zeit ein iatrogenes Cushing-Syndrom auf (15,17,52,57).

Weiter fanden wir Sekundärinfektionen (37,52,57,63) von Haut, Lunge und Harnwegen, deren Zahl nicht genau ermittelt werden konnte. Sie waren teilweise mit hohen Temperaturen verbunden. Bei 8 Patienten beobachteten wir einen Herpes zoster (63).

Als Ausdruck des mineralcorticotropen Effektes zeigten 7 Patienten Ödeme und Hypokaliämien (52). Calciumverluste (52) über den Darm (5) verstärkten die Osteoporose (52,57), die in 4 Fällen zu Spontanfrakturen und zum Einbruch der Wirbeldeckplatten führte (37). Diese Schäden besaßen eine schlechte Heilungstendenz.

Die Stimulation der Magendrüsen fördert die Salzsäureproduktion. Bei 4 Patienten traten Ulcera ventriculi auf (17,35,37,52,57).

Die Dosis richtete sich nach der Aktivität des LEO. Da jedoch die Wirkung individuellen Schwankungen unter-

lag, war die praktische Anwendung genauer Behandlungsschemata nicht möglich. Angaben über Dauer der Therapie und über die Dosis konnten höchstens als Richtlinien dienen. Für Prednison oder Prednisolon, 2 Substanzen, die am häufigsten verwandt wurden, galten folgende Werte:

- aa) Stoßtherapie mit höheren Dosen von 50-200 mg/die (52,58)
- ab) Weiterführung mit 20-50 mg/die
- ac) Dauertherapie mit 5-25 mg/die (59)

Am schnellsten verschwand das Fieber. Daher konnte es als Maßstab für die richtige Dosierung angesehen werden (15). Es folgten Arthralgien (58), Anämien, Leukopenien, pulmonale und cardiale Beschwerden, während die Ergüsse noch längere Zeit nachweisbar waren (58). Auch die cutanen Veränderungen besserten sich nur langsam. Nierenschäden hingegen blieben unbeeinflusst, auch wenn sich die urämischen Merkmale etwas abschwächten (58). Das gleiche gilt auch für die LE-Zellen, die temporär verschwanden, jedoch unabhängig von der Therapie nachgewiesen werden konnten (58). Die Aussagen decken sich mit denen anderer Autoren (15,58).

Bei eintretender Besserung wurde die Steroiddosis rasch, aber stufenweise reduziert (57), um einer therapeutisch induzierten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (37).

Wegen der Nebenwirkungen sind Corticosteroide heute nicht mehr isoliert und in hoher Dosierung (59) anzuwenden.

- 1) Resochin (3,17,38,43,57,60,65) als Einzeltherapeutikum brachte nur in 3 der 8 behandelten Fälle eine Besserung. Erwähnenswert ist allerdings die Remission, die durch die Behandlung bei Pat.Nr. 6 eintrat. Daher erscheint die isolierte Anwendung von Resochin nur in Fällen mit eindeutig leichtem Verlauf indiziert.

Da der eigentliche Effekt objektiv erst nach einer Anzeit von 2-3 Wochen eintritt (57), war eine hohe

Initialdosis nötig, die bei $3 \times 0,25$ g/die lag. Für die Dauertherapie genügte eine Menge von $0,25$ g/die.

Leider wurden beim Resochin eine Reihe von Nebenwirkungen beobachtet. 2 Patienten klagten über Nausea (38,57). Kopfschmerzen (35) und Schwindelanfälle (38, 57) wurden von 1 Patienten angegeben. Neuritiden, die klinisch als Parästhesien (38) oder als Trigeminiussyndrom (54) in Erscheinung treten, waren bei unseren Patienten nicht eindeutig gegenüber LE-Neuritiden abzugrenzen.

Bei der Einnahme von Resochin über Jahre hin, wurde bei 5 Patienten eine Ablagerung in der Cornea festgestellt. Während die bisher genannten Symptome reversibel waren, wurde die Macula durch Einlagerung von Resochin bei 2 Patienten definitiv zerstört und die Sehfähigkeit irreversibel vermindert.

- c) Azathioprin (Imurel^R, Imurec^R) (59,65), ein Immunsuppressivum (59), hat gerade in letzter Zeit erheblich an Bedeutung gewonnen. Diese Substanz greift als Purinantagonist in die Bildung der Nucleinsäuren ein und hemmt auf diese Weise die Proteinsynthese, also auch die Ak-Produktion (3).

Da bei uns praktisch keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, konnte die Behandlung selbst mit hohen Dosen von $100 - 150$ mg/die über längere Zeit durchgeführt werden (59).

Die isolierte Applikation des Präparates bei 1 unserer Patienten führte zu keinem Erfolg.

Folgende Beobachtung erscheint in diesem Zusammenhang wichtig zu sein. Bei 53 % der Patienten stieg 8 - 14 Tage nach Beginn der Imureltherapie die BSG sprunghaft an, sank aber nach einigen Tagen wieder ab. Die Ursache ist nicht bekannt.

d) Cortison und Resochin (38,57): Durch diese Kombinationstherapie wird eine Reduktion der Cortison dosis und eine Potenzierung des Effektes möglich. Von den 28 Patienten zeigten 82 % eine Besserung ihres Zustandes und bei 2 Patienten trat eine Remission ein.

e) Cortison und Azathioprin: Die Anwendung dieser beiden Medikamente bei 13 Patienten brachte ein gutes Ergebnis. Bei 9 dieser Patienten nahmen Intensität und Ausmaß des Krankheitsprozesses ab, bei 2 Patienten erfolgte eine Remission.

f) Cortison, Azathioprin und Resochin: In 4 besonders schweren Fällen konnte man durch die zusätzliche Gabe von Resochin in allen Fällen eine Besserung beobachten.

Als Dosierungsmaßstab für eine Kombinationstherapie galt: 100 - 150 mg Imurel, 5 - 40 mg Prednison bzw. Prednisolon und 0,25 - 0,75 g Resochin.

g) Azathioprin und Resochin: Diese Behandlung wurde bei 1 Patienten durchgeführt. Es konnte aber kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden.

h) Methotrexat (3,59) hemmt als Folsäureantagonist die Ak-Synthese. Nur in 1 von 3 Fällen trat eine Besserung ein.

i. Symptomatische Therapie: Neben dem Versuch, die immunologischen Reaktionen zu beeinflussen, hat sich in vielen Fällen, besonders während der Exacerbationsphasen eine symptomatische Behandlung gut bewährt.

a) Butazolidine, Salicylate und Amuno sind Antirheumatika, die bei polyarthritischen Beschwerden (3,17,34, 57,65) als Zusatztherapie verwendet werden können. Sie wurden bei 17 unserer Fälle gegeben.

· Transfusionen von Vollblut oder Erythrozytenkonzentrationen (57) waren in 12 Fällen mit schweren Anämien

indiziert. Der dabei in nahezu allen Fällen beobachtete Temperaturanstieg ist wohl im Sinne einer hyperergen Reaktion zu deuten (6,8,10,29).

- c) Eine Herz- und Kreislauftherapie war in 27 Fällen unbedingt erforderlich, in Form einer passager oder konstanten Digitalisierung.
- d) Eine antibiotische Behandlung (57,63) wurde wegen Begleitinfektionen bei 29 Patienten durchgeführt, da die natürliche Abwehrlage durch die Therapie reduziert ist.
- e) Diuretica und eine natriumarme Diät (57) fanden bei 3 Patienten mit schweren Ödemen und hypertonen Zuständen Anwendung.
- f) Anticholinergica und Antäcida wurden von 16 Patienten eingenommen, die über Magenbeschwerden klagten (17).
- g) Eine Dialyse als Dauertherapie wurde bei Pat. Nr. 5 notwendig.

	n	Erfolg		Prognose ungünstig
		gut	mäßig	
Kontinuierliche adäquate Therapie	21/45	18/21	3/21	-
Nicht kontinuierliche, adäquate Therapie	8/45	-	4/8	4/8
Inadäquate Therapie	16/45	-	10/16	6/16

Tab. 13: Überblick über das Therapieergebnis bei 45 LED-Patienten

Die Ergebnisse der einzelnen Therapieformen, die in unserem Krankengut Verwendung fanden, sind in Tab. 13 zusammengefaßt. Dabei fällt auf, daß bei 47 % der Patienten die Krankheit durch eine kontinuierliche und adäquate Therapie weitgehend unter Kontrolle gebracht

werden konnte. In 5 Fällen (= 11 %) kam es zu einer Remission.

Eine inadäquate Behandlung hingegen brachte in keinem Falle eine zufriedenstellende Besserung. Sie führte vielmehr bei 6 % der 16 Fälle zu einer beträchtlichen Ausweitung der LED-Manifestationen, aber auch der Sekundärkomplikationen, so daß 3 Patienten verstarben und auch die übrigen 3 eine recht ungünstige Prognose besitzen. Ähnliches gilt für die 8 Patienten, die eine nicht kontinuierliche, im Intervall aber adäquate Therapie erhielten. Von ihnen ist bereits die Hälfte verstorben.

D.IV Verlauf und Prognose

Bis vor einigen Jahren galt der Lupus erythematodes als Erkrankung mit absolut infauster Prognose. Untersuchungen verschiedener Autoren, aber auch unsere eigenen Beobachtungen haben gezeigt, daß eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes möglich ist.

Wie wir anhand unseres Krankengutes sahen, wird die Prognose heute im wesentlichen von 2 Faktoren bestimmt, nämlich vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und von der Therapie.

Wie wichtig eine frühzeitige und adäquate Therapie ist, läßt sich am Beispiel einiger Patienten demonstrieren, deren Krankheitsverläufe in den Abb. 8 - 11 graphisch dargestellt sind.

Abb. 8 demonstriert den Verlauf der Pat.Nr. 36, die 4 Jahre lang unter der Kombinationstherapie Decortin und Resochin optimal eingestellt war, dann allerdings mit Organkomplikationen reagierte. Diese besserten sich erst nach Substitution der Resochintherapie durch Imurel.

Abb. 9 zeigt einen Fall (Pat. Nr. 22) mit nicht ausreichender und zu später Behandlung. Für die Therapie multipler Organmanifestationen reicht die Intervallbehandlung mit Cortison nicht aus. Die Kombinationstherapie mit Resochin und Steroiden blieb präfinal ohne Einfluß.

Abb. 10 demonstriert einen LED-Fall mit atypischem Verlauf (Pat. Nr. 40). Eine nicht ausreichende Corticoidtherapie hat während eines 10-jährigen Verlaufes zum Fortschreiten der Organmanifestationen geführt. Die Prognose ist jetzt als infaust anzusehen.

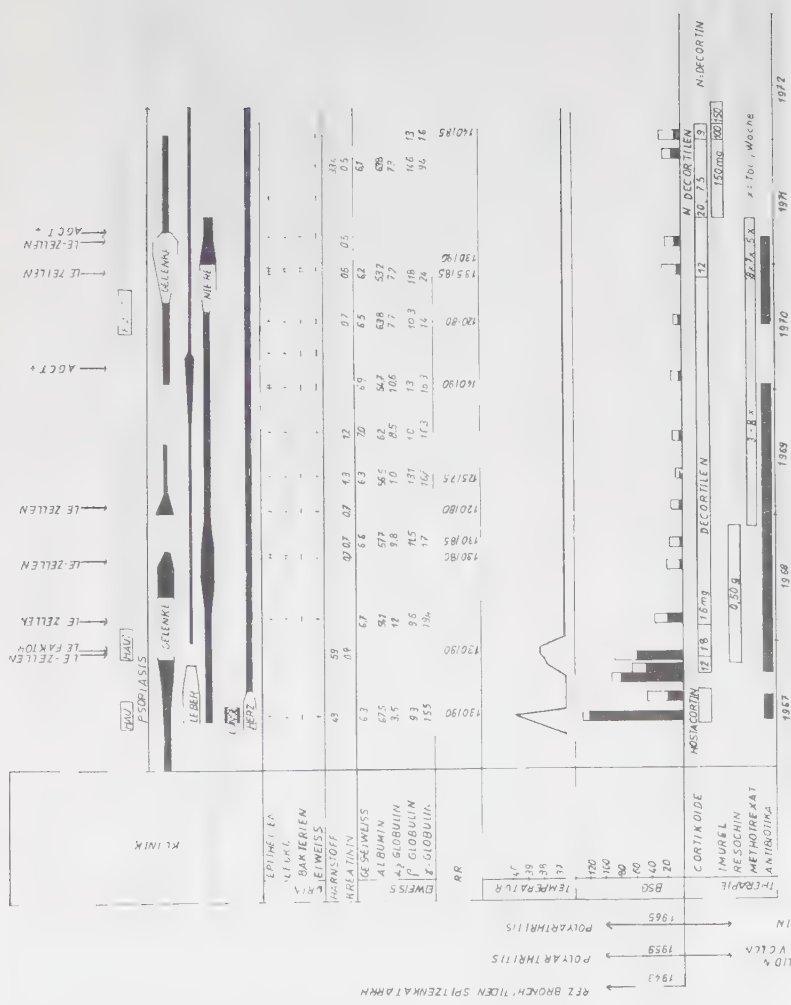
Abb. 11 zeigt den typischen Verlauf bei einer bestimmten Organmanifestation. Eine nicht kontinuierliche Steroidtherapie zu Beginn der Krankheit hat zum Fortschreiten der Organkomplikationen geführt. Der Prozeß ließ sich unter einer Kombination mit Azathioprin lediglich passager stationär halten.

Eine terminale Niereninsuffizienz ließ sich nicht verhindern.

Durch die verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, namentlich durch die Einführung des Azathiopri-
ns, können die Remissionsphasen heute verlängert werden. Außerdem werden die Erythematodesmanifestationen und die Sekundärerkrankungen im Rahmen einer Steroidtherapie eingeschränkt. Daher zeichnen sich foudroyante Verläufe, die sich trotz intensiver immunsuppressiver und antibiotischer Behandlung nicht kupieren lassen und innerhalb von Tagen bis Wochen ad exitum führen (43,57), nur noch in Einzelfällen ab. Dies sind Fälle mit einer inadäquaten oder spät durchgeführten Therapie.

Trotz der Erfolge muß man sich jedoch darüber im klaren sein, daß zwar das Leben verlängert werden kann, ein völliger Stillstand der Krankheit aber nur in Einzelfällen erreicht wird. Als solches Beispiel kann man die Patientin Nr. 6 anführen, die seit 3 Jahren ohne Therapie auskommt.

Während die 4-Jahres-Überlebensrate 1955 mit 50 % angegeben wurde, liegt sie bei unseren Patienten bei 60 %. Ein abschließendes Urteil ist allerdings noch nicht möglich, da sich noch 32 von 45 Patienten (= 71 %) in unserer Behandlung befinden. Pat. Nr. 4 weist bis jetzt mit 16 Jahren die längste, Pat. Nr. 37 mit 11 Monaten die kürzeste Beobachtungszeit auf, das Mittel beträgt 5 Jahre.



Krankheitsverlauf bei einem klassischen Fall mit ungenügender Behandlung (Pat.-Nr. 36: 43 J., weibl.)



Verfahren zur Gewinnung von Pat.Nr.40

dein Krankheitsverlaufes von Pat.Nr.40

deforman seit der Dienerstellung 1962

D.V Ätiologie und Pathogenese

Bei der Auswertung der Krankengeschichten sprangen mehrere Fakten ins Auge, die zusammen mit analoger Literatur, ätiologisch verwertbar erscheinen.

Zunächst fiel auf, daß die meisten Patienten, nämlich 64 % als Kinder an Masern erkrankt waren. Sowohl der Kontagions-, als auch der Manifestationsindex dieser Kinderkrankheit sind relativ hoch; da jedoch einige Autoren im Gewebe LE-Kranker RNA-virusähnliche Strukturen entdeckt haben wollen (35,51, 64) und auch andere eine mögliche Virus-Erythematodes-Beziehung in Erwägung gezogen haben (7,11,18,20,22,31,39,46, 51), stellt unsere Beobachtung möglicherweise ein ätiologisch nicht ganz unbedeutendes Moment dar.

Das Masernvirus gehört zur Gruppe der Myxoviren (35,55) und besitzt als solches eine gute Affinität zur Erythrozytenoberfläche. Dieser Vehikelmechanismus spielt für die weite virale Verbreitung im Organismus eine wichtige Rolle (46).

In der Pathogenese müssen wohl 2 Prozesse unterschieden werden, die zeitlich gesehen, parallel verlaufen.

1. Der Ablagerung des Virus im Gewebe und der Aufnahme in die Zelle folgt die Reduplikation und schließlich die Freisetzung neugebildeter Viren. Während dieses Prozesses kommt es bei einigen Patienten zu Chromosomenbrüchen (7,49,50,51). Über den dafür verantwortlichen Mechanismus herrscht allerdings noch Unklarheit.

Da jedoch die zelleigene DNA die Bildung der 'early proteins', nämlich des Interferons und der zur Viruslyse notwendigen Enzyme, determiniert, die Reduplikation der Viren andererseits von viraler RNA gesteuert wird (67), muß die Ursache zeitlich zwischen diesen beiden Schritten liegen.

Nichols bezeichnete die Chromosomenbrüche als solche vom 'delayed isococus type' (49), d.h. die Schädigung der

Chromosomen tritt erst nach der DNA-Verdoppelung an den Chromatiden der mutierten Chromosomen der neuen Zellgeneration in Erscheinung. Dabei ist eine typische und konstante Lokalisation der Defekte an bestimmten Chromosomenabschnitten nicht festzustellen (49).

Von diesen somatischen Chromosomenaberrationen kann jede Zelle betroffen sein (39,50). Die Folge: 'falsche' DNA ergibt falsche Proteine (22). Für die Lymphozyten als Produzenten der Ak (56) bedeutet dies die Produktion insuffizienter Ak (22).

Nach BURNET werden normalerweise mutierte Zellen sofort mittels AgAK-Reaktionen eliminiert (22). Durch den Verlust an Antigenität bleibt bei größeren Defekten diese Wirkung aus (22,31). Die Zellen proliferieren (3,8,18,22). Es entstehen 'forbidden-clones' (8,28,31,43,48). Dies wäre eine Erklärung für die Endothelproliferation in den glomerulären Schlingen, für die Lymphome (22,43,48), die wir bei 42 % unserer Patienten palpieren konnten, und für die lymphozytären Keimzentren im Thymus bei der Myasthenia gravis (8), die teilweise mit dem LED assoziiert (8,9,48,65). Das gesunde Körpermateriale gilt als fremd für das neue Gewebe und wirkt daher antigen. Das Resultat ist die Bildung von Autoak (3,22,43).

- Der 2. Prozeß ist nicht minder bedeutend. Die Maserninfektion deprimiert die allgemeine Ak-Bildung (55). Causal wird hierfür neben einem direkten viralen Angriff an den Lymphozyten die Stimulation des 'ACTH-releasing factors' und somit die Ausschüttung von Cortisol diskutiert (1). Das Hormon soll die kleinen Lymphozyten zerstören (8,61) und ist außerdem proteinkatabol wirksam (5).

Durch die reduzierte Produktion von Ak bleibt das Masernvirus vermutlich im Organismus, analog einer 'slow virus infection' und ist noch infektiös und als Antigen wirksam (44,51,62). Daher wären beide Theorien eine Erklärung für die schon erwähnten mikroskopischen Befunde verschiedener Autoren und für die recht große zeitliche Differenz zw-

schen der Masern- und Erythematodeserkrankung (46).

Das Ausmaß der Immundepression konnte noch nicht geklärt werden (7). Eine komplette immunologische Paralyse infolge einer massiven Virämie (44) würde die alleinige Circulation des Virus erklären. Andere Untersuchungen deuten auf eine partielle Depression (13,62) und die Bildung antiviraler Ak hin. Das Virus wird dabei jedoch nicht eliminiert, sondern persistiert in Form infektiöser AgAk-Komplexe im Organismus (13,51).

Ähnliche Beobachtungen wie mit dem Masernvirus machten einige Autoren im Tierexperiment mit anderen RNA-Viren wie LDH- und LCM-Virus, sowie mit dem DNA-haltigen Polyomavirus (13,51,55).

Der Nachweis der Autoak und erst recht der Ausbruch der Krankheit LED, sowie die intermittierenden Exacerbationen sind wohl nur eine Frage der Quantität. Deshalb vermutet man noch andere potenzierende Faktoren. Zu ihnen rechnet man:

1. Strahlen (19,38,40,50): Die meisten Patienten zeigten nach Sonnenexposition Exacerbationserscheinungen. Es gilt praktisch als erwiesen, daß auch hier Chromosomenbrüche (50) eine Rolle spielen. Durch die große Oberfläche der bestrahlten Körperpartie liegt die Zahl der Chromosomenaberrationen vermutlich etwas höher, als vielfach angenommen wird.
2. Chemikalien (3,4,29,40,48,50,54,57,60) wie Hydralazine, Penicilline und Procainamid beeinflussen teilweise ebenfalls die Kernprozesse (50), teilweise zeigen sie Haptenwirkung. Sie konnten aber bei keinem unserer Patienten als Ursache nachgewiesen werden.
3. Hormonelle Einflüsse wurden von fast allen Autoren angegeben (19,29,40), da hauptsächlich Frauen betroffen sind. Dabei treten Exacerbationen besonders bei Menstruation und Schwangerschaft auf. Dieser Faktor schien allerdings nur bei einem kleinen Prozentsatz unserer Patientinnen

eine Rolle zu spielen. Das in der Schwangerschaft erhöhte Serumcortisol ist wegen vermehrter Proteinbildung praktisch bedeutungslos.

4. Bakterielle Infektionen (13,38,39,40): Hier stehen zwei konträr erscheinende Wirkungsmechanismen zur Diskussion:

- a) Bakterielle Komponenten verstärken als Adjuvantien die allgemeine Ak-Bildung (44).
- b) Die Stimulation einer gesteigerten Cortisolfreisetzung, die auch bei anderen Stress-Situationen zu beobachten ist (1,8).

. Kälte- und Wärmereize (3,40) gegenüber denen 70 % unserer Patienten besonders empfindlich waren.

Neben der somatischen Mutation sind Fälle beobachtet worden, die seit Geburt eine Chromosomenveränderung aller Zellen zeigten. Dabei lassen sich causal zwei Gruppen unterscheiden:

1. Patienten, deren Familienanamnese bestimmte Erbkrankheiten enthält. So machten verschiedene Autoren auf eine genetisch bedingte allergische Komponente (25,36,38) oder genetisch bedingte Stoffwechselstörung (20) aufmerksam. Ähnliches ergaben auch Nachforschungen bei unseren Patienten: Jeweils ein Elternteil von 2 Patienten war zukerkrank, ein Vater litt an Gicht, während eine Erkrankung aus dem immunologischen Formenkreis familiär nur bei 4 Patienten aufgetreten sein soll. Es handelte sich dabei um den Vater von Pat. Nr. 7 mit LED, den Vater von Pat. Nr. 30 mit rheumatischer Arthritis, die Mutter von Pat. Nr. 30 mit multipler Sklerose und die Eltern von Pat. Nr. 11, deren Vater eine Seifen-Allergiebereitschaft, die Mutter rheumatische Arthritis hatte.

Auch neuere Untersuchungen weisen auf eine genetische Komponente der Krankheit überhaupt hin (25,36). Durch die

vermehrte Assoziation von LE und Histocompatibilitätsantigenen (HL-A) vermutet man verschiedene Gene, die auf einem Chromosom vererbt werden. Sie sind verantwortlich für die Ausprägung des Musters der Histocompatibilitätsantigene HL-A1 und HL-A2, aber auch für die Bereitschaft eines Individuums für die Krankheit.

2. Patienten mit Chromosomenaberrationen infolge fehlerhafter meiotischer Prozesse (20,25,65): Bei Patienten, deren Genotypus eindeutig auf eine Non-Disjunction mütterlicher oder väterlicher Chromosomen schließen ließ, wurden in der Literatur vermehrt Ak gegen Schilddrüsenmaterial und andere Organe (Leber, Niere) nachgewiesen (20,27). ENGEL und FORBES analysierten darüber hinaus, das 50 % der Patienten mit irrtümlicher väterlicher Meiose aus Diabetikerfamilien stammten, wobei bevorzugt der Vater erkrankt war (20). Anhand unserer Fälle konnten wir allerdings solche Beobachtungen nicht machen.

Durch Kombination beider Punkte ergibt sich folgender Schluss:

1. Eine schon vorhandene genetische Läsion wird weitervererbt (20,40).
2. Die genetisch bedingte Störung von Stoffwechsel- oder immunologischer Abwehrlage begünstigt eine Non-Disjunction oder andere chromosomale Aberrationen (20).
3. Veränderte Chromosomen bedingen die Produktion veränderter Proteine, also auch von Ak (40) und Autoak (26,27).
4. Autoak wiederum begünstigen eine meiotische Störung (20), so das man hier von einem Circulus vitiosus sprechen kann.

Diese Betrachtungen sind zwar für die normale Behandlung LE-Kranker von untergeordnetem Interesse, sollten aber bei der Beratung hinsichtlich einer Schwangerschaft mitberücksichtigt werden.

E. Diskussion

Das Krankheitsbild des LED ist klinisch weitgehend schon seit langer Zeit bekannt, während die ätiologischen Fragen noch immer nicht eindeutig geklärt sind.

Das Auftreten neuer Varianten der Krankheit selbst, aber auch ein häufiges Auftreten von Assoziationen mit anderen Erkrankungen autoimmunologischer (3,6,41,45,48,55,57,60,65) und infektiöser (37) Genese gab immer wieder Anlaß zu neuen Überlegungen.

Es erhob sich die Frage, wie weit diese neue Symptomatik zu der LED-typischen Verlaufsform gerechnet werden kann und wie weit sie als atypischer Verlauf gewertet werden muß. In diesem Zusammenhang ergaben sich Fragen hinsichtlich der Therapie und Fragen nach möglichen Hinweisen auf ätiologische Zusammenhänge.

Durch Analyse der Krankengeschichten eines mittleren Patientengutes und durch Vergleich der einzelnen Krankheitsverläufe miteinander zeigte sich, daß es den typischen Verlauf schlechthin nicht gibt. Es muß vielmehr ein breiter Rahmen geschaffen werden, der eine ausgedehnte Symptomatik umschließt.

Bei der Hälfte der Patienten traten zunächst Gelenkbeschwerden auf, die in den meisten Fällen ohne Therapie wieder abklangen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren gemacht (14,16). Initialmanifestationen können aber fast ebenso häufig visceraler Natur sein, wobei es sich vornehmlich um Pneumonien, sowie um Hepatitiden, Nephropathien und Karditiden handelt. Der Übergang der discoiden in die disseminierte Form des LED scheint seltener zu sein, während eine Kombination der Haut mit anderen Symptomen etwas häufiger erscheint.

Erst nach einiger Zeit, meist sogar Jahre später, setzt die Krankheit akut mit subfebrilen Temperaturen und breiter Symptomatik ein. Neben den typischen LED-Arthritiden (4,16,17,34,54,57), die als häufigstes Symptom in Erscheinung treten,

werden Veränderungen im Blut und an den Organen gefunden.

Am auffälligsten sind Konstellationsänderungen der Proteinfractionen (6,11,57) mit Erhöhung der Alpha₁- (12), Alpha₂- (6,11,30,57) und Gamma-Globuline (6,11,17,23,30,57), sowie Verminderung der Beta-Globuline (12,19) und des Albumins (6,19,30,57) bei erniedrigtem Gesamteiweiß.

Abweichend von der Literatur fanden wir ferner bei 31 Patienten eine Erhöhung der Beta-Globuline.

Anämien (6,14,17,22,23,26,30,46,57,65) unterschiedlicher Genese und Leukopenien (14,16,19,30,54,65), auf die in der Literatur immer wieder aufmerksam gemacht werden, traten bei 2/3 unserer Patienten auf, während die Thrombopenie (6,11,26,29,30,41,54,57,65) von uns nur in 3 Fällen beobachtet wurde. Die Verminderung der Leuko- und Thrombozyten wurde von verschiedenen Beschreibern (11,26,41,54,57) auf Ak-Wirkungen zurückgeführt; wir konnten sie jedoch nur in 3 Fällen nachweisen, so daß vermutlich noch andere, nicht bekannte Mechanismen eine Rolle spielen (57).

Kardiale Läsionen (2,3,14,16,17,24,23,43,57) bei 89 % der Patienten, die man jedoch oft erst retrospektiv in Form von Erregungsleitungs- oder -rückbildungsstörungen diagnostizierte (54,57), lagen bei den visceralen Manifestationen an der Spitze. Es folgten entzündliche Nephropathien (2,8,16,17,24,47,52,54) bei 87 % und meist entzündliche pulmonale Prozesse (2,54,57,65) bei 73 % der Patienten. 76 % der Fälle entwickelten im Laufe ihrer Krankheit eine cutane Beteiligung (14,16,19,54,57). Dabei handelte es sich hauptsächlich um Erytheme (14,16,54,57) und teleangiektatische Residualerscheinungen (57). Das 'butterfly-Erythem' war inkonsequent und trat erst relativ spät in Erscheinung, so daß sein Fehlen nicht, wie vielfach angenommen wird, einen LED ausschließt.

Bei allen Patienten, mit Ausnahme der Pat.Nr.31 war das lymphatische Gewebe betroffen.

Durch die Einteilung der Fälle in einzelne Gruppen entspre-

chend der Symptomatik, die zur Diagnosestellung führte, haben wir jeweils eine gemeinsame Ausgangsbasis geschaffen. Es zeigte sich, daß sich die einzelnen Krankheitsverläufe innerhalb einer Gruppe recht unterschiedlich gestalteten. Dies gilt sowohl für die Art, als auch für das Ausmaß der beteiligten Gewebe.

Den eindrucksvollsten Beweis dafür erhalten wir durch den Vergleich der Pat.Nr. 3 u. 6, die beide der Gruppe II angehören. Während die erste an den Komplikationen der Krankheit verstarb, wurde im 2. Fall praktisch eine völlige Remission erreicht.

Ähnliche Verläufe innerhalb einer Gruppe, wie wir sie in Gr.VII, sowohl bei den Pat.Nr.40 u. 43, als auch bei den Pat. Nr.41 u.42 sahen, sind wohl eher Zufallserscheinungen.

Anhand unserer Beobachtungen kamen wir zu folgendem Ergebnis: Aussagen über den Krankheitsverlauf sind in den wenigsten Fällen schon bei Beginn der Erkrankung möglich. Der Schweregrad scheint weniger von der Art der Manifestationen determiniert zu werden, als vielmehr von dem Ausmaß der Läsionen in den einzelnen Organen. Für Therapie und Prognose erscheint daher eine Abstufung des Krankheitsprozesses primär nach dem Schweregrad und nicht nach der Symptomatik von Bedeutung zu sein.

Wie wichtig eine angemessene und kontinuierlich durchgeführte Therapie ist, konnten wir anhand verschiedener Patienten demonstrieren. Eine unzulängliche Dosierung oder ein Absetzen der Medikation führen gewöhnlich zu Exacerbationen (17). In 6 Fällen zeichnete sich dabei ein protrahierter Verlauf ab, der binnen kurzer Zeit zum Tode führte (57).

Die Gabe von höheren Corticosteroiddosen über längere Zeit hin ist heute wegen der zahlreichen Nebenwirkungen nicht mehr zu befürworten. Gute Ergebnisse konnten wir jedoch durch die Kombination von Azathioprin, Cortison und in schweren Fällen zusätzlich Resochin erzielen. Nach unseren Erfahrungen scheint diese Therapieform momentan die beste zu sein

und sollte daher häufiger angewandt werden.

Wichtig ist auch eine möglichst frühe Diagnosestellung mit entsprechenden therapeutischen Maßnahmen (57); denn je weiter die Krankheit fortgeschritten ist, desto ungünstiger ist die Prognose.

Wie unsere Untersuchungen ergaben, gehören in die Kategorie atypischer Verlaufsformen ferner LED-Fälle, die mit anderen Erkrankungen assoziieren. Es ist zu differenzieren zwischen Erkrankungen immunologischer Genese, die relativ selten vorkommen und solchen infektiösen Ursprungs.

Pathoimmunologische Faktoren (41,48) sind verantwortlich für die Myasthenia gravis (41,48,57,60,65) und sklerodermieähnliche Veränderungen (48), die wir beide in unserem Krankengut beobachteten. Sie scheinen nur in Einzelfällen aufzutreten, wie unsere 3 Fälle bewiesen. Noch seltener sind vermutlich Assoziationen mit anderen Erkrankungen dieses Typs (41,48).

Die Koinzidenz beider Krankheiten wirft Fragen nach einer geeigneten Therapie auf. Während sich die Behandlung der assoziativen Sklerodermiesymptomatik nach dem LED-Verlauf richtet, darf eine Kombination mit Myasthenia gravis nur mit kleinen Dosen von Prednison bzw. Prednisolon behandelt werden; denn durch die Reduktion der Steroidnebenwirkungen wird einer verstärkenden Muskelschwäche vorgebeugt.

Eine hypererge Immunlage, aber keine Autoimmunerkrankung liegt dem Raynaud-Syndrom zugrunde, das in 2 Fällen assoziativ auftauchte und auch von anderen Autoren beschrieben wurde (3,45,54,65). Eine therapeutische Beeinflussung scheint nicht möglich zu sein, so daß man sich auf prophylaktische Maßnahmen beschränken muß, d.h. Vermeidung von Kältereizen und psychischen Belastungen.

Eine große Bedeutung besitzen auch virale und bakterielle Infektionskrankheiten (19,37,38,39,57,63). Letztere entwickeln sich als Ausdruck einer immunologischen Abwehrschwäche

che des Organismus im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie und müssen antibiotisch behandelt werden (57,63). Beide Arten treten oftmals auch akut auf und führen zur Exacerbation des Krankheitsbildes (19,40).

Diese und andere Beobachtungen, sowie der Vergleich diskutierter möglicher ätiologischer Zusammenhänge berechtigen uns zu der Annahme, daß für die immunologische Störung causal verschiedene Faktoren in Frage kommen.

Irrtümlich meiotische Prozesse (20,65), sowie die Vererbung von schon bestehenden Chromosomendefekten (20) sind als Grundfaktoren zu nennen. Beweisend dafür mag die relativ hohe Anzahl von Autoak beim Down-, Trisomie-21- und Klinefelter-Syndrom (20,27) sein, aber auch eine Koinzidenz des LED mit Erbkranken wie Diabetes (20) und Psoriasis (38), die wir anhand unseres Krankengutes bestätigen konnten. Das gilt auch für die häufige Assoziation von Histocompatibilitätsag (HLA-1 und HLA-8) und LED.

Für einen Teil der LED-Patienten scheinen außerdem RNA-Viren (13,50), vor allem Masernviren (50) verantwortlich zu sein, die direkt an den Chromosomen angreifen (49,50). Im Gegensatz zu den congenitalen Chromosomenaberrationen erfolgt keine generalisierte Schädigung der Körperzellen. Auch werden diese Brüche nur bei einem kleinen Prozentsatz der Masernerkrankten beobachtet (49), was für das relativ seltene Auftreten des LED sprechen würde.

Strahlen besitzen einen ähnlichen Effekt (50), der aber quantitativ nicht an die viralen Läsionen heranzureichen scheint, da sie nur für Exacerbationsphasen von Bedeutung sind.

Die insuffizienten Zellen werden wegen des beträchtlichen Ausmaßes der Schäden nicht eliminiert (22,31) und proliferieren. Die Zellen des lymphatischen Systems produzieren Autoak, da das körpereigene Material als fremd erkannt wird und ihnen gegenüber eine gewisse Antigenität besitzt (22).

Nähezu alle Infektionen stimulieren die Cortisolausschüttung (19,38,39,40). Diese Substanz reduziert die Aktivität des lymphatischen Gewebes (61) und schränkt somit die Bildung von Ak mit normaler Abwehrfunktion (3) ein. Nicht eliminierte Bakterien verstärken zusätzlich als Adjuvantien den antigenen Reiz (44). Damit üben diese Keime eine doppelte, zunächst konträr erscheinende Wirkung aus. Ähnliches gilt für Viren.

Der indirekte Prozeß ist vermutlich in erster Linie für die Exacerbationen verantwortlich. Er scheint aber auch bei einer Maserninfektion eine Rolle zu spielen (1). Ob diese immunologische Depression dabei partiell oder komplett ist, kann nicht geklärt werden (62). Da jedoch der Tuberkulintest nach einer Maserninfektion immer negativ ausfällt (51,55) und in der Literatur bisher keine AgAk-Komplexe bei Gesunden, ehemaligen Masernpatienten, beschrieben wurden, der LED andererseits relativ selten auftritt (19), erscheint eine komplette immunologische Paralyse (44) infolge einer massiven Virämie (44) wahrscheinlicher.

Die ausgedehnte immunologische Beeinträchtigung (55) erfordert einen übergeordneten Mechanismus, was für die Cortisoltherapie spricht. Die chromosomalen Veränderungen erscheinen in diesem Zusammenhang als unwahrscheinlich, da die Ak-Produktion allgemein (35) reduziert ist und Infektionen begünstigt werden (55), andererseits die Anzahl der Brüche relativ klein ist.

Auch der Verlust der blastischen Fähigkeiten (41) ist fragwürdig, da vermutlich selbst bei massiver Virämie nur ein Teil der Lymphozyten direkt angegriffen würde. In beiden Fällen wäre eine kompensatorische Proliferation möglich und somit eine ausreichende Bildung normaler Ak.

Durch das nicht beseitigte Masernvirus entsteht ein Zustand latenter Infektion (35,39).

Die oft erhebliche zeitliche Differenz zwischen Masern- und LED-Erkrankung, sowie die Tatsache, daß eine intensive

Sonneneinstrahlung in keinem Fall die Krankheit initial zum Ausbruch brachte, mag beweisend dafür sein, daß beim LED vermutlich nicht der Einzelfaktor entscheidet. Durch die Summation verschiedener Reize muß vielmehr eine bestimmte Schwelle erreicht werden, um die Krankheit auszulösen.

Da der LED vor allem bei Frauen zwischen dem 2. und 4. Dezennium auftritt, vermutet man, daß hormonellen Faktoren eine größere pathogenetische Bedeutung zukommt (46). Wie weit dies zutrifft, konnte allerdings bis jetzt noch nicht bewiesen werden.

Auch der Wirkungsmechanismus verschiedener aktinischer Reize, außer der Sonnenstrahlung, bleibt weiterhin ungeklärt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten neue Perspektiven des LED beleuchtet werden. Es sollte ferner versucht werden, anhand eines geeigneten Patientengutes eine Antwort auf noch offene Fragen zu finden. Das Krankengut von 45 Fällen, auf das sich unsere Untersuchungen stützen, ist jedoch zu klein, um als repräsentativer Durchschnitt betrachtet zu werden.

Bei einem großen Teil der Patienten war die Beobachtungszeit relativ kurz und lag unter der 4 Jahresgrenze, auf die sich verschiedene Autoren bezogen. Das erschwert einen echten Vergleich mit anderen Arbeiten. Man muß ferner berücksichtigen, daß nicht immer alle Laborwerte überprüft wurden, so daß möglicherweise einzelne typische Befunde übersehen wurden.

Deshalb werden erst zukünftige Untersuchungen zeigen, ob und wie weit unsere Ergebnisse Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben können.

F Zusammenfassung

Gestützt auf ein Krankengut von 45 Patienten wurde ein Überblick über das Krankheitsbild des LED gegeben. Zusammenfassend fanden wir als Symptomatik eine Beteiligung der Gelenke (40 Fälle), Dysproteinämie, Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie (31 Fälle), Leukopenie (32 Fälle), Leukozytose (23 Fälle) und Thrombopenie (3 Fälle). Ferner sahen wir eine cardiale (40 Fälle), renale (39 Fälle), pulmonale (33 Fälle), pleurale (15 Fälle) und cutane (34 Fälle) Manifestation, sowie eine Beteiligung des RES in 44 Fällen.

9 Fälle müssen als atypische Formen des LED bewertet werden. Es handelt sich dabei um extreme Verlaufsvarianten des LED selbst in Form der schweren Nephropathie (2 Fälle) oder der Arthrosis deformans (3 Fälle) und um Assoziationen mit anderen Erkrankungen. Dazu gehört das Raynaud-Syndrom (2 Patienten), die Myasthenia gravis (1 Patientin) und eine Sklerodermie-Symptomatik (2 Fälle). Das Auftreten infektiöser Prozesse geht zu Lasten der Steroidtherapie.

Für den Krankheitsverlauf ist eine angemessene Therapie von großer Bedeutung.

Die alleinige Anwendung von Corticosteroiden (19 Fälle) ist wegen der Nebenwirkungen heute nicht mehr gerechtfertigt. Resochin und Azathioprin waren als Einzeltherapeutikum praktisch ohne Wirkung und sollten daher höchstens bei Fällen mit eindeutig leichtem Verlauf eingesetzt werden. Gute Ergebnisse wurden durch die Kombination von Steroiden und Resochin (28 Fälle) erzielt, die in 2 Fällen sogar zur Remission führte. Auch die Kombination von Azathioprin und Steroiden bei 13 Patienten hat sich gut bewährt. Hier wurde ebenfalls zweimal eine Remission beobachtet. Bei 4 schweren Verlaufsformen wurde zusätzlich noch Resochin mit gutem Erfolg gegeben.

Zu achten ist auf eine kontinuierliche Durchführung der Behandlung. Ein Absetzen der Medikamente führte bei einem großen Teil der Patienten zu Exacerbationen.

Die Frage nach der Ätiologie konnte anhand unseres Krankengutes nicht eindeutig geklärt werden. Es scheinen aber mehrere Faktoren eine Rolle zu spielen. Dies sind: congenitale chromosomale Aberrationen, bakterielle und virale Infektionen (besonders Infektionen mit RNA-Viren), Strahlen, hormonelle Einflüsse und Medikamente. Aber erst die Summation ihrer Wirkung bringt die Krankheit zum Ausbruch.

Literaturnachweis

1. ACETO, T.;
BECKKORN, G.: Cortisol secretion in children
with varicella or rubeola
Amer. J. Dis. Child
117 (1969) 294-298
2. BAGGENSTOSS, A.H.: Visceral lesions in disseminated
Lupus erythematosus
Proc. Staff Meet. Mayo clin.
22 (1952) 412-419
3. BEICKERT, A.: Aktuelle Probleme auf dem Gebiet
des visceralen Erythematodes
Zschr. ges. Inn. Med.
21 (1966) 67-73
4. BEN-EFRAIM, S.: Zellkern-Ak-Bildung ohne allgemei-
ne Sensibilisierung nach Procai-
namidtherapie
Med. Trib. med. News (N.Y.)
8 (1971) 16
5. BINDER, C.: The physiology and pharmacology
of the glucocorticoids
Acta med. scand. Suppl.
500 (1969) 9-16
6. GLAS, N.F.;
REINER, M.: Effect of ACTH and cortison on
serum hexosamine and gamma-globu-
lin levels in acute disseminated
Lupus erythematosus
J. Clin. Endocrinol
8 (1951) 890-892
7. GUE, A.; GUE, J.C.: Virus et chromosomes humains
Path. Biol. (Paris)
16 (1968) 677-690
8. BURNET, F.M.: The immunological significance
of the thymus
Austral. Ann. Med.
11 (1962) 79-91
9. BURNET, F.M.: Role of the thymus and related
organs in immunity
Brit. Med. J.
2, 1 (1962) 807-811
10. CALLENDER, R.S.;
RACE, R.R.;
PAYKOC, C.V.: Hypersensitivity to transfused
blood
Brit. Med. J.
2 (1945) 83-84
11. RUTCHIN, R.: Lupus erythematosus visceralis
in Autoimmunerkrankungen, Klinik
und Therapie, herausgegeben von
BRENDL, W. und HOPF, U.
Stuttgart-New York (1969) 199-20

12. DEUTSCH,E.;GEYER,G.: Bestimmung einzelner Eiweißfraktionen
in Laboratoriumsdiagnostik, herausgegeben von DEUTSCH,E.;GEYER,G.
Berlin (1969) 510-525
13. DIXON,F.J.;TONIETTI,M. The effect of chronic viral infections on NZ mice
OLDSTONE,T.;ADKI,T.;
McCONAHEY,P.: Immunopathology
4 (1971) 377-384
14. DUBOIS,E.L.: Acquired hemolytic anemia as the presenting syndrome of Lupus erythematosus disseminatus
Amer.J.Med.
12 (1952) 197-204
15. DUBOIS,E.;COMMONS,R.;
STARR,P.;STEIN,C.S.;
MORRISON,R.: Corticotropin and cortison treatment for systemic Lupus erythematosus
J.A.M.A.
149 (1952) 995-1002
16. DUBOIS,E.: Lupus erythematosus, lupoid syndroms and their relation to collagen diseases, Part 1
Postgrad.Med. (Minneapolis)
32 (1962) 424-431
17. DUBOIS,E.: Lupus erythematosus, lupoid syndroms and their relation to collagen diseases, Part 2
Postgrad.Med. (Minneapolis)
6 (1963) 563-577
18. EAST,J.: Viruses and autoimmunity
Vox Sang.
16 (1969) 318-324
19. ELLIOT,J.A.;
MATHIESON,D.R.: Complement in disseminated (systemic) Lupus erythematosus
Arch. Derm. Syph.
68 (1953) 119-128
20. FIALKOW,P.J.: Autoimmunity: A predisposing factor to chromosomal aberrations?
Lancet
1 (1964) 474-475
21. FRIEDMAN,B.;
HERMANISKY,F.: Spez.Autoantikörper bei Lupus erythematosus mit erworbener hämolytischer Anämie
Zschr. ges. inn. Med.
13 (1958) 114-116
22. FUDENBERG,H.H.: Immunologic deficiency, autoimmune-disease and lymphoma: observation, implications and speculation
Arthr. Rheumat.
9,3 (1966) 464-47

23. GREENSTEIN, R.H.;
CAHN, H.: Essential thrombocytopenia as an
early manifestation of systemic LE
J.A.Einstein, Med.Center
2 (1954) 113-118
24. GROSS, L.: The cardiac lesions in Libman-
sacks-Disease
Amer.J.Path.
16 (1940) 375-407
25. GRUMET, F.C.; COUKELL, A. Histocompatibility (HL-A)
BOEMER, J.; BOEMER, W.: Antigens associated with Syste-
mic Erythematosus
New.Eng.J.Med.
285 (1971) 193-196
26. GÜTHE, F.J.;
GÜTHE, F.J.: Zur Diagnostik und Therapie der
perakuten hämolytischen Anämie
in Verbindung mit Thrombozyto-
penie durch Autoimmunkörper
(= Evans-Syndrom)
Arch. Kinderhk.
167 (1962) 155-159
27. GUNSCHERA, H.: Autoak bei Chromosomenaberrationen
Mschr. Kinderheilk.
116 (1968) 385-387
28. HANCOCK, D.M.: Autoimmune hemolytic anaemia in
an infant treated by thymectomy
Lancet
2 (1963) 1118-1119
29. HARGRAVES, M.M.: The LE-cell phenomem
Proc.Staff Meet.Mayo clin.
27 (1952) 419-423
30. HARGRAVES, M.M.;
OPFELL, R.: Systemic LE and the blood
Progr. Hemat.
1 (1956) 249-264
31. HJIMANS, W.;
DONIACH, D.;
ROITT, M.: Serological overlap between Lupus
erythematosus, rheumatoid arthri-
tis and thyroid autoimmune disease
Brit. J. Med.
2,2 (1961) 909-914
32. KOFFLER, D.;
KUNKEL, H.: Mechanism of renal injury in
systemic Lupus erythematosus
Amer.J.Med.
45 (1968) 165-169
33. KRAUSE, H.: Atypische Syphilis-Sero-Reaktio-
nen können bei Patienten mit LE
zu Fehldiagnosen führen
Med.Trib.med.News (N.Y.)
8 (1971) 32

34. LABOWITZ, R.; SCHUMACHER, R.: Articular manifestations of systemic LE
Ann. Inter. Med.
6 (1971) 911-921
35. LEADER, R. W.: Viruses, autoimmune disease and cancer
Arch. Environ. Health
19 (1969) 824-826
36. MACKAY, J. A.; MORRIS, P.: Association of autoimmune active chronic Hepatitis with HL-A, 18
Lancet
7781 (1972) 793-795
37. MADDOCKS, I.: The effect of prolonged corticosteroid therapy
Austral. Ann. Med.
10 (1961) 223-229
38. MATANIC, V.: Lupus erythematosus and resochin
Dermatologica
127 (1963) 365-374
39. MELLORS, R.: (Slow) Virus infection, autoimmunity and lymphoma: An experimental model of human disease
Trans. Coll. Physicians. Phila
36 (1969) 113-131
40. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H.; SPRINGMANN, L.: Beitrag zur Ätiologie und Pathogenese des Erythematodes acutus anhand einer Beobachtung bei einem 4 Mon. alten Säugling
Arch. klin. exper. Dermat.
216 (1963) 101-114
41. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H.; JAPP, A.; SCHILLING, F.: Immunpathologische Begleiterkrankungen und -phänomene des Lupus erythematosus
Klin. Wschr.
43 (1965) 892-897
42. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H.; TALKE, H.; HOLZMANN, H.: Zur Frage immunologischer Beziehungen zwischen Lupus erythematosus disseminatus und progressiver Sklerodermie
Arch. klin. exper. Dermat.
228 (1967) 396-407
43. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H.; KNOLLE, J.: Lupus erythematosus visceralis
Med. Klinik
29 (1969) 1297-1302
44. MILGROM, F.; WITEBSKY, E.: Autoantibodies and autoimmune disease
...
181 (1962) 706-716

45. MILLER, G.A.;
THOMAS, M.;
MEDD, W.D.: Aortic arch syndrome and polymyositis with LE-cells in peripheral blood
Brit.Med.J.
5280 (1962) 771-772
46. MOOLTEN, S.; CLARK, E.;
MIHALYFI, M.: Blood-borne virus-like agents in Hodgkin's disease, other malignancies and systemic Erythematosus
Lymphology
3 (1970) 31-50
47. MOERCKE, R.; KARK, R.;
PIRANI, C.; POLLAK, V.: Lupus nephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsies
Medicine
36 (1957) 1-131
48. MÜLLER, S.: Über Assoziationen zwischen gesicherten und als möglich diskutierten Autoimmunerkrankungen
Med.Diss.
Mainz (1970) 15, 35-40, 51
49. MURKEN, J.D.;
VOGT, D.; ZOELCH, M.: Chromosomenveränderungen bei Mäusern
Mischr. Kinderheilk.
116 (1968) 381-384
50. NICHOLS, W.; LEVAN, A.;
HENEEN, J.: Studies on the role of viruses in somatic mutation
Hereditas (Lund)
57 (1967) 365-368
51. NOTKINS, A.L.: Effect of virus injections on immune function
Immunopathology
4 (1971) 413-425
52. QUAADE, F.: Undesirable effects of glucocorticoids
Acta med.scand.Suppl.
500 (1969) 77-80
53. RADENBACH, K.L.: Diagnosekriterien für autoimmunologisch bedingte exsudative Pleuritiden erarbeitet
Med.Trib.med.News (N.Y.)
6 (1971) 7
54. ROTHFIELD, N.;
FRIEDMAN, S.;
McEVEN, C.: The role of antinuclear reaction in the diagnosis of systemic Lupus erythematosus: A study of 53 cases
Arth. and Rheum.
4 (1961) 223-237
55. SALAMAAN, M.H.: Immundepression by viruses
Antibiot.Chemother. (Basel)
15 (1969) 393-406

56. SCHMID, F.:
Cytobiologie der Immunocyten
Die gelben Hefte
12 (1966) 481-494
57. SCHÜLMERICH, P.;
DEICHER, H.:
Der Lupus erythematoses viscera-
lis
Klinik der Gegenwart
6 (1964) 639-684
58. SOFFER, L.;
BADER, R.:
Corticotropin and cortison in
acute disseminated Lupus erythe-
matus
J.A.M.A.
11 (1952) 1002-1008
59. STÜRTZ:
Therapie von Autoimmunerkrankun-
gen
Beiträge
41 57!
60. URBANEK, K.:
Lupus erythematoses disseminatus
und neurologische Symptomatik
Dtsch.Med.Wochenschr.
96 (1971) 390-394
61. VIDEBAEK, A.:
Glucocorticoids in haematology
Acta med.scand.Suppl.
500 (1969) 35-41
62. VOLKERT, R.;
LUNSTEDT, C.:
Split immunity and split tole-
rance to the LCM virus
Immunopathology
4 (1971) 399-403
63. EDITORIALS:
Cortisone and Herpes zoster
New Eng.J.Med.
261 (1959) 517-518
64. LEADING ARTICLE:
Virus-like structures in Lupus
erythematosus
Brit.Med.J.
1 (1970) 643
65. LEADING ARTICLE:
Systemic Lupus erythematosus,
aus Rheumatism Reviews 19
Arth. and Rheum.
13,5 (1970) 512-527
66. SKRIPTUM:
Mikrobiologie in Frage und Ant-
wort
herausgegeben vom Institut
Med.Mikrobiologie d.Joh.Gutenberg-
Universität Mainz
Teil 1
2.Auflage
Mainz (1968) 73
- SKRIPTUM:
Mikrobiologie i.Frage u.Antwort
herausgeg.v.Inst.f.Med.Mikrobiol
d.Joh.Gutenberg-Universität Mainz
Teil 3, 2.Auflage
Mainz (1969) 12,14

Herrn Professor Dr.Dr.K.H. Meyer zum Büschenfelde möchte ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr.P.Schölmerich für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Ich, Elisabeth Treblin, wurde am 21.8.1948 als erste Tochter des Pfarrers Heinrich Treblin und seiner Ehefrau Herta geb. Fellenberg in Niesky O/Lausitz geboren.

1954 siedelten wir nach Heppenheim/Bergstr. über, wo ich Ostern 1955 eingeschult wurde. Von 1956 an besuchte ich die Volksschule in Alzey. 1959 trat ich dort ins Staatl. Gymnasium am Römerkastell ein, das ich im Juni 1967 mit dem Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, wo ich im Herbst 1968 das Vorphysikum und im Frühjahr 1970 das Physikum bestand.

